

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.O.Braun-Falco

NEBENWIRKUNGEN MODERNER "ANTIRHEUMATIKA"
INSBESONDERE AUF HAUT- UND ANGRENZENDE
SCHLEIMHAUT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Erika Fischer-Heiser, geb. Heiser

aus
München

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.O.Braun-Falco

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.9.1974.



INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	1
------------	---

SALICYLATE	2
------------	---

Calcium Carbaspirin	2
---------------------	---

Salicylamid	4
-------------	---

Gentisinsäure	5
---------------	---

PYRAZOLONE	6
------------	---

Phenylbutazolidin	6
-------------------	---

Oxyphenylbutazon	12
------------------	----

PYRAZOLIDIN - Kombinationspräparate	14
-------------------------------------	----

Irgapyrin ^R	14
------------------------	----

Arcobutina ^R	17
-------------------------	----

Osadrin ^R	19
----------------------	----

Oxybuton ^R	20
-----------------------	----

Tomanol ^R	21
----------------------	----

ANTHRANILSÄUREDERIVAT	23
-----------------------	----

Mefenaminsäure	23
----------------	----

Flufenaminsäure	26
-----------------	----

NICOTINSÄUREDERIVAT	29
---------------------	----

Nifluminsäure	29
---------------	----

ARYLESSIGSÄUREDERIVATE	32
------------------------	----

Ibufenac und Ibuprofen	32
------------------------	----

Indometacin	34
-------------	----

BENZOTRIAZINDERIVAT	37
Azapropazon	37
ANTIMALARIAMITTEL	42
Acridinderivat	42
Chinolinderivate	45
IMMUNSUPPRESSIVA	50
D-Penicillamin	50
Mercaptopurin	61
Azathioprin	64
Amethopterin	71
Chlorambucil	76
Triamcichon	79
Cyclophosphamid	83
Triäthylenthiosphosphoramid	87
Podophyllinsäurederivat	90
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	94
Material und Methodik	94
Ergebnisse und Diskussion	95
a). Pyrazolidin-Kombinationspräparat	95
b). Anthranilsäurederivat	96
c). Arylessigsäurederivat	97
d). Benzothriazinderivat	99
ZUSAMMENFASSUNG	101
LITERATURVERZEICHNIS	102

E i n l e i t u n g

Die Behandlungsmöglichkeiten der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind bis heute nicht befriedigend, da es keine "Antirheumatika" im eigentlichen Sinne gibt. Alle bisher bekannten therapeutisch wirksamen Medikamente beeinflussen nur einzelne pathologische Faktoren und verschiedene Erscheinungsformen und nicht die Grundkrankheit in ihren noch immer mehr oder weniger unbekannten Ursprüngen und Vorgängen. Die vorwiegend benutzten sogenannten "Antirheumatika" wirken nur symptomatisch, das heißt also analgetisch, antiphlogistisch, antipyretisch und antiallergisch. Die Angriffspunkte dieser antirheumatischen Medikamente werden zum Teil nur vermutet, zum Teil sind sie experimentell belegt. Im großen und ganzen stehen folgende Medikamentengruppen zur Verfügung: Salizylate, Pyrazolone, Indolderivate, Steroide und als Basistherapeutika Goldsalze, Antimalariamittel, Immunsuppressiva (Cytostatika, Antimetabolite, D-Penicillamin). Von den eben genannten Präparaten kommen die althergebrachten wie Salicylsäure, Acetylsalicylsäure und deren altbekannte Derivate nicht zur Besprechung. Auch Präparate, deren Nebenwirkungen bereits allgemein zur Diskussion stehen wie die der Phenazetinderivate und der Steroide, wurden nicht in die Arbeit mit aufgenommen.

Da jedoch alle diese Präparate nicht frei von Nebenwirkungen sind und zum Teil ein vorübergehendes oder sogar dauerndes Absetzen der Therapie erforderlich machen, sollen in dieser Arbeit daher Nebenwirkungen, insbesondere spezifische Hauterscheinungen von neueren in der Therapie des Rheumatismus verwendeter Medikamente aufgezeigt werden.

Dazu erscheint es auch erforderlich, über die chemischen und physikalischen Eigenschaften, ihre Pharmakologie, Toxikologie und ihren Metabolismus sowie ihre anderweitigen Indikationsgebiete, einen Überblick zu geben.

SALICYLATE

Salicylsäure und ihre Derivate zählen zu den ältesten und gebräuchlichsten "Antirheumatika". Ihre Nebenwirkungen wie Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Kopfschmerz, Schwindel, Benommenheit, Schweißausbrüche, Übelkeit, Erbrechen und bei sehr hohen Dosen auch Hyperventilation, Asthma bronchiale, sowie von seiten der Haut insbesondere Urtikaria sind allgemein bekannt (156,200, 201,378,407,412,413).

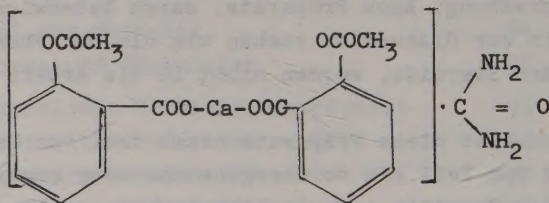
Man ist ständig bestrebt, Präparate zu finden, denen diese nachteiligen Wirkungen möglichst gar nicht oder nur zu einem geringen Teil anhaften. Zu diesen neueren Entwicklungen zählen Calcium Carbaspirin, Salicylamid und Gentisinsäure.

Calcium Carbaspirin

Chemische u. physikalische Eigenschaften:

Um die Magenverträglichkeit der bisherigen Salicylatverbindungen zu verbessern, synthetisierte man das Doppelsalz von acetylsalicylsaurem Calcium mit Harnstoff.

Strukturformel:



Calcium-bis-(O-acetyl-salicylate)-Harnstoff = Carbamidcalcium-salicylat = Calurin[®], Colurin[®], Iromin[®], Pallaprin[®]

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{CaO}_8 \cdot \text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$

Durch Veresterung aller freien Gruppen des Salicylsäuremoleküls und durch Ersatz des Kristallwassers der Acetylsalicylsäure durch ein Molekül Harnstoff kommt man zu diesem Calcium Carbaspirin. Diese komplexe Verbindung ist stabil, nicht hygroskopisch und hat kristalline Form. Der Acetylsalicylsäuregehalt ist konstant 78,59% (393).

Pharmakologie und Metabolismus:

Der Stoffwechsel des Calcium Carbaspirins im Körper ist in etwa wie der Stoffwechsel der Acetylsalicylsäure. Vom Darm wird es schnell und vollständig resorbiert, nachdem im Magen die Säure freigesetzt wurde. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über die Niere mit dem Harn als Verbindungen mit Salicylgruppen, Glucoronidester oder als Salicyluricsäure oder als Gentisinsäure.

Toxische Symptome treten bei einer Salicylatkonzentration von über 35 mg/100 ml Plasma auf, die jedoch zur Therapie des Rheumatismus fast erreicht werden muß (441,442).

Die Wirkungsmechanismen der einzelnen Salicylate finden noch immer keine endgültige, befriedigende Erklärung, jedoch läßt sich bereits viel Gemeinsames erkennen (191).

Klinische Anwendung:

Salicylate finden seit langem ihre Anwendung bei Schmerzen aller Art, Grippe, Fieber, Erkältungskrankheiten, Febris rheumatica sowie bei Gelenk- und Muskelrheumatismus.

Dosierung:

Die notwendige Salicylsäurekonzentration von fast 35 mg% im Plasma erreicht man mit einer Dosis von 8 - 12 g/Tag (27).

Nebenwirkungen:

Die Verträglichkeit des Präparates ist im Unterschied zu anderen Salicylaten wesentlich besser; und Nebenerscheinungen von seiten des Magen-Darm-Traktes werden selten beobachtet (27,28,200,220,273,275,283,284,338,393,413).

Bei Auftreten von Magenbeschwerden können diese oft durch Verabreichung von Suppositorien behoben werden (273). Allerdings wurde auch schon von einem perforierten Magenulcus nach Gabe von Iromin[®] berichtet (196).

Bei einer längeren Dosierung ist ein Abfallen des Prothrom-

binspiegels im Plasma möglich. Vorsicht ist daher geboten bei gleichzeitiger Verabreichung von Antikoagulantien.

H a u t- u. S c h l e i m h a u t n e b e n w i r k u n g e n:

Haut- und Schleimhauterscheinungen treten nicht häufiger auf als bei anderen Salicylaten. Im allgemeinen in der Form von allergischen Exanthenen, Urticaria, Oedeme und Pruritus (85, 301, 412, 413, 496, 530, 531).

Salicylamid

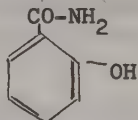
C h e m i s c h e u. p h y s i k a l i s c h e E i g e n s c h a f t e n:

o-Hydroxybenzamid= 2-Hydroxybenzamid= Salicylsäureamid=

Salizell[®] = Salimid[®] = Salicylamidum[®] = Salimed[®] = Salopur[®]

= Dolamid[®] = Oramid[®]. Salicylamid ist ebenfalls in vielen Mischpräparaten enthalten.

Strukturformel:



Summenformel: $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$

Molekulargewicht: 137,13

Salicylamid ist ein weißes bis leicht rosa farbiges, kristallines Pulver mit etwas bitterem Geschmack. Es ist löslich in heißem Wasser, Alkohol, Chloroform und Äther. Bei pH 9 bildet es ein wasserlösliches Natriumsalz.

P h a r m a k o l o g i e u n d M e t a b o l i s m u s:

Salicylamid wird im Körper nicht zu Salicylsäure hydrolisiert, sondern wirkt ungespalten. Es wird wesentlich rascher als jenes eliminiert und als Salicylsäure, Gentisinsäure, Schwefelsäureester und Glukuronid im Harn ausgeschieden. Wegen der

raschen Eliminierung ist eine höhere Dosierung erforderlich (30). Auch wird es besser vertragen als Salicylsäure und ist weniger toxisch als andere Derivate dieser Reihe (160,303).

D o s i e r u n g :

0,5 - 4 g mehrmals täglich als Analgeticum

N e b e n w i r k u n g e n :

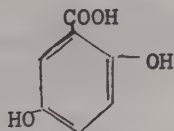
Hierin verhält sich Salicylamid wie die Acetylsalicylsäure. Gekreuzte Allergien mit p-Aminosalicylsäure und anderen Salicylaten kommen jedoch vor. Es können idiosynkratische Reaktionen, besonders häufig bei allergischen Patienten wie Asthmatikern, als akute Urtikaria, lokale Quincke'sche Oedeme, Pruritus, Erythema exsudativum multiforme oder nodosum und thrombopenische Purpura, auftreten (84,261,478). Hautallergien und Stomatitiden sind jedoch sehr selten.

Gentisinsäure

C h e m i s c h e u. p h y s i k a l i s c h e E i g e n s c h a f t e n :

2,5-Dihydroxybenzoesäure; als Natriumgentisat= Gentisat[®] = Gentisin-Resorcylat"Herbrand"[®] - ein Mischpräparat

Strukturformel:



Summenformel: $C_7H_6O_4$ / $C_7H_3O_4Na$ (Kristalle löslich in H_2O).

5 1/2 aq

Molekulargewicht: 154,12

Kristallnadeln mit einem Schmelzpunkt von 199 - 200° C. Löslich ist Gentisinsäure in Wasser, Alkohol und Äther, nicht-löslich dagegen in Carbondisulfid, Chloroform und Benzol.

Pharmakologie und Metabolismus:

Gentisinsäure ist das biologische Oxydationsprodukt der Salicylsäure und wird nach Gabe von Salicylsäure in geringen Mengen im Harn ausgeschieden. Therapeutische Verwendung findet es als Natriumsalz. Die pharmakologischen Eigenschaften entsprechen in etwa denen der Salicylsäure bzw. des Salicylamids. Es wirkt jedoch schwächer als Salicylsäure.

Nebenwirkungen:

In höheren Dosen verabreicht kann es dieselben Wirkungen wie Salicylsäure auslösen. Das trifft auch für die Hautnebenwirkungen zu, die vor allem als Urtikaria, Ödeme, Purpura, Erythema exsudativum multiforme und Stomatitis auftreten können (85,301, 530).

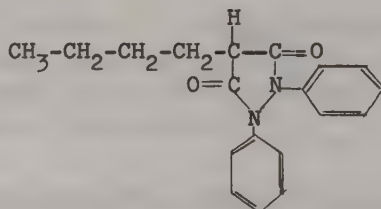
PYRAZOLONE

Phenylbutazolidin

Chemische u. physikalische Eigenschaften:

Phenylbutazon wurde von Stenzel in der Schweiz 1946 entwickelt und war eigentlich als Lösungsvermittler für Amidopyrin gedacht. Es fand jedoch aufgrund seiner eigenen pharmakologischen Wirkungen bald allein Anwendung.

Strukturformel:



=Phenylbutazon = 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin = Butazolidin[®], Butalidon[®], Elmedal[®], Phebuzine[®]

Summenformel: $C_{19}H_{20}O_2N_2$; als Natrimsalz: $C_{19}H_{19}O_2N_2Na$

Molekulargewicht: 308,4

Diese Substanz ist eine Säure und bildet farblose Kristalle. Der Schmelzpunkt liegt bei 104,5 - 106,5° C. Gut löslich ist es in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln wie Aceton, Alkohol und Essigester, in Wasser nur wenig, jedoch in diesem gut als Natriumsalz.

Pharmakologie und Metabolismus:

Phenylbutazon besitzt nicht nur die Fähigkeit, Amidopyrin in Lösung zu halten, sondern darüber hinaus auch eigene pharmakologische Eigenschaften.

Das Präparat wird sowohl nach oraler als auch nach intramuskulärer Applikation gut resorbiert, bei letzterer jedoch verzögert gegenüber peroraler Gabe und bei rektaler unregelmäßiger (87).

Bei oraler Gabe geht die Resorption, vermutlich im Dünndarm, sehr rasch vor sich; und es wird bereits nach 2 Stunden eine maximale Blutkonzentration erreicht, die für lange Zeit bestehen bleibt (87,199,372).

Phenylbutazon wird im Blut an die Eiweißkörper, vor allem an Albumin und α -Globuline gebunden (72,372). In sämtlichen Untersuchungen bei Mensch und Tier wurde in den Organen eine niedrigere Konzentration als im Plasma gefunden. Phenylbutazon ist im Körper mehr in den wässrigen Phasen angereichert, während es im Körperfett und in den lipoidreichen Geweben nur in geringen Konzentrationen nachweisbar ist. Innerhalb ein und desselben Organs verteilt es sich auch nicht immer gleichmäßig, sondern besitzt im entzündeten Gewebe eine zwei- bis viermal höhere Plasmakonzentration als im intakten Teil des gleichen Organs (508).

Phenylbutazon wird im Organismus weitgehend abgebaut, durchschnittlich etwa 20% pro Tag. Es wird hauptsächlich in der Leber durch Hydroxylierung zu zwei Stoffwechselprodukte metabolisiert, die sich in ihrer Summenformel nur durch ein weiteres O-Atom von der Muttersubstanz unterscheiden. Und zwar

handelt es sich hierbei um die Metabolite 1-(p-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin, bekannt als Oxyphenbutazon = Tanderil[®], und das 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-(3-hydroxybutyl)pyrazolidin (87,509). Die Elimination erfolgt sehr langsam durch die Niere; es wird dabei nur sehr wenig unverändertes Butazolidin ausgeschieden. Phenylbutazon greift wahrscheinlich in den Purinstoffwechsel ein, vermutlich durch Hemmung des Nukleinsäureabbaus zu Harnsäure und der Phosphorylierungsreaktion der Zelle. Auch übt es einen noch nicht genau bekannten Einfluß auf den Abbau der Cortisone aus (376,377,378).

Das Präparat vermag durch seinen Retardmechanismus die Wirkungskdauer und -intensität zahlreicher Medikamente zu steigern (199,219,259,372).

Die antiphlogistische Wirksamkeit wurde in zahlreichen experimentellen Tieruntersuchungen geprüft, auch die antipyretische und analgetische Wirkung wird als gut bezeichnet; und es besitzt auch einen gewissen antiallergischen Effekt (377,504,506). Der antidiuretische Effekt durch Wasser- und Elektrolytretention beruht wahrscheinlich auf einem noch ungenau bekannten, vermutlich zentral ausgelösten Mechanismus von rein funktioneller und nicht toxischer Natur (377).

Auch der Mechanismus des urikosurischen Effektes ist noch nicht geklärt (285,286,340).

Hohe Dosen führen bei der Maus zu akuter Vergiftung mit Erregungszuständen bis tonisch-klonische Krämpfe. Nachweise für eine chronische Toxizität konnten jedoch nicht gefunden werden (505,506).

Langdauernde Verabreichung führte bei Ratten zu kleineren und größeren Schleimhautläsionen, vor allem in der Pars pylorica des Magens (377).

K l i n i s c h e A n w e n d u n g :

In der Therapie des rheumatischen Formenkreises und verwandter Schmerzzustände hat das Präparat eine große Anwendungsbreite

erlangt. Es wirkt zum größten Teil symptomatisch, besonders gut bei entzündlichen Formen wie akute Polyarthrit, Gicht und Spondylitis ankylopoetica. Die Erfolgsquote nimmt jedoch bei den chronischen und degenerativen Verlaufsformen des Rheumatismus zusehends ab (38,39,117,215,285,286,376,377,378).

D o s i e r u n g :

Eine individuelle Dosierung ist anzustreben.

Initial: 6 - 12 mg/kg/Tag

Erhaltungsdosis: 3 - 6 mg/kg/Tag

Für Kinder gelten die gleichen Relationen zum Körpergewicht wie für Erwachsene.

Bei der intraglutären Injektion ist vor allem auf die Technik Wert zu legen.

N e b e n w i r k u n g e n :

Bis heute wurde eine recht große Zahl von Nebenerscheinungen berichtet (7,38,39,56,98,100,205,210,212,285,286,330,355,356,357,412,413,481,504,507,509).

Magen-Darm-Symptome sind keine Seltenheit, selbst bei parenteraler Verabreichung, da Phenylbutazon mit der Magensaft- und Pepsinproduktion in Beziehung stehen dürfte (417). Es kann zur Reaktivierung von Magen-Darmulcera führen, worauf besonders in der Anamnese zu achten ist.

Die Salz- und Wasserretention führt zu Gewichtszunahmen und Ödeme, die jedoch nach Absetzen des Präparates durch eine danach erfolgende erhöhte Diurese wieder verschwinden. Patienten mit einer Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz sind daher einer strengen Indikationsstellung zu unterwerfen und gegebenenfalls von der Therapie auszuschließen.

Da Phenylbutazon ein Krampfgift ist, kann es bei Langzeittherapie zu leichten Störungen des ZNS mit Übelkeit, Euphorie, Schwindel und Depressionen kommen.

Es kann auch zu Knochenmarksdepressionen mit der Folge von Leukopenien, Thrombocytopenie und Agrannulocytose führen (88, 285,286,300,318,348,446,468).

H a u t- u. S c h l e i m h a u t n e b e n w i r k u n g e n:

Für Patienten mit einer bekannten Pyrazolonallergie bildet Phenylbutazon von vornherein eine Kontraindikation; auch eine gekreuzte Allergie ist zu beobachten.

Berichtet wird über die verschiedensten Hauterscheinungen, wie: fixe, erythematös, maculös, urtikariell, vesiculös morbiliforme Exantheme, Purpura, Dermatitis exfoliativa, Vasculitis allergica necroticans und vieles mehr (40,285,286,301,302,342,364,444,468,497,498).

Vor allem handelt es sich um die bekannten Pyrazolonexantheme in ihren drei Hauptformen: plaquäre Exantheme, fixe Exantheme, bullöse Exantheme mit dem Endpunkt in der Epidermolysis toxica combustiformis (Lyell-Syndrom) und dem Erythema multiforme exsudativum (Stephens-Johnson-Syndrom) (85,104,301,302,360,445,475,476,497,498,521,530).

C h a r e t (94) berichtet von einem Patienten, der nach einer 17 tägigen Einnahme von insgesamt 10,4 mg Phenylbutazon wegen lumbaler Spondylitis an Fieber, Halsweh, Schluckbeschwerden, Trismus, Photophobie, Blepharospasmen und einem generalisierten, erythematösen und maculovesiculösen Exanthem erkrankte. Die buccale Mundschleimhaut, die Zunge und der hintere Pharynx waren gerötet und mit Blasen und von erbsen- bis münzgroßen oberflächlichen Ulcerationen bedeckt. Die submentalen, submaximillären und die vorderen Halslymphknoten waren schmerzhaft vergrößert. Auch an der Glans penis fanden sich ein Erythem und einige kleine Vesikel. Durch intravenöse Gaben von Aureomycin, Corticotropin und 5%iger Glukose und durch lokaler Therapie kam es zum Rückgang der toxischen Reaktionen. Nach 3 Tagen begann der Hautauschlag am Rumpf zu verblassen und nach 10 Tagen begann die Haut an den Fußsohlen und Händen sich zu schuppen; die Stomatitis und die Ulcerationen heilten nach 14 Tagen ab.

Bekannt ist auch, daß Pyrazoloide latente chronische Ekzeme aktivieren und zu akuten Exacerbationen führen können (497,498). Nach leichten Hauterscheinungen kann versucht werden, die Thera-

phie in niedriger Dosierung fortzusetzen, ohne daß es zu einem erneuten Auftreten des Ausschlages kommt (468).

Die Angaben über die Häufigkeit der Hauterscheinungen schwanken zwischen 0,3- 20%.

Gelegentlich kommt es zu Purpura und Thrombocytopenie, die miteinander und manchmal auch einzeln auftreten können.

An der Mundschleimhaut kann es zu Ulcerationen und Stomatitis aphthosa führen (94,104,360).

Quinck'sches Ödem (88,119,166,214)

Pyrazolexantheme (88,94,104,166,187,214,286,316,360,445,475,
497,498,530)

Pruritus

Urticaria (423)

Purpura (39,286)

Vasculitis allergica (261,364)

Stomatitis ulcerosa (94,360)

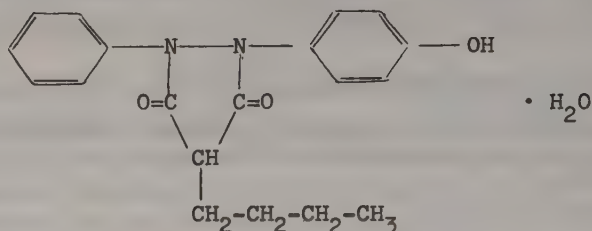
Stomatitis aphthosa (104,286)

Oxyphenylbutazon

Chemische u. physikalische Eigenschaften:

Oxyphenylbutazon ist eigentlich ein Metabolit des Phenylbutazon.
1-Phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin-monohydrat = 1-(p-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin = Oxyphenbutazon = Tanderil[®], = Oxazolidin[®]

Strukturformel:



Summenformel: C₁₉H₂₀N₂O₃

Oxyphenylbutazon ist eine weiße kristalline Substanz von saurem Charakter, deren Natriumsalz gut wasserlöslich ist. Es wird zur medikamentösen Verwendung synthetisch hergestellt, ist jedoch mit dem Metaboliten I des Phenylbutazons identisch.

Pharmakologie und Metabolismus:

Die therapeutische Wirkung von Oxyphenbutazon entspricht weitgehend dem Phenylbutazon, ist aber besser verträglich. Es besitzt auch keine sichere analgetische Wirkung. Es wirkt antiphlogistisch und antipyretisch. In hohen Dosen hemmt Oxyphenbutazon im Tierversuch die verschiedensten akuten Entzündungen weniger als die Muttersubstanz.

Die Toxizität ist jedoch geringer als die des Butazolidins (509). Mit seiner Retentionswirkung im Wasser- und Elektrolythaushalt und in seiner urikosurischen Aktivität unterscheidet es sich kaum von der Muttersubstanz (377).

Oxyphenbutazon vermag sowohl die Wirkungsdauer als auch die

Wirkung anderer, gleichzeitig verabreichter Medikamente zu steigern bzw. zu verlängern.

Bei peroraler Gabe wird es nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Im Blut wird es wie Butazolidin vor allem an die Plasmaproteine gebunden und zum größten Teil im Körper abgebaut.

Die biologische Halbwertszeit beträgt beim Menschen etwa 48 - 72 Stunden.

Klinische Anwendung:

Bei allen Formen des entzündlichen und degenerativen Rheumatismus, bei Weichteilaffektionen, posttraumatischen und postoperativen Schwellungs- und Entzündungszuständen.

Wie bei allen Phenylbutazonpräparaten ist bei Patienten mit Ulcusverdacht, Herz- und Niereninsuffizienz sowie bei Erkrankungen des hämatologischen Systems Vorsicht geboten.

Dosierung:

Initial: 2 - 3x 2 Dragees zu 100 mg oder
 2 - 3x 1 Supp. zu 250 mg /Tag

Erhaltungsdosis: 2 - 3x 1 Dragee zu 100 mg/Tag oder
 1 - 2x 1 Supp. zu 250 mg

Kinder: je nach Alter 1 - 3 Supp. zu 100 mg/Tag

Die Dragees sind möglichst während oder nach dem Essen zu nehmen. Bei längerer Behandlungsdauer sind periodische Blutbildkontrollen angezeigt.

Die Retardwirkung ist bei gleichzeitiger Gabe anderer Medikamente, insbesondere bei Antikoagulantien, zu beachten.

Nebenwirkungen u. Hauterscheinungen

Auch hier können die bereits bei den anderen Pyrazolonderivaten angeführten Nebenerscheinungen auftreten; jedoch gilt es als etwas besser magenverträglich, da es die Magensäureproduk-

tion und die peptische Aktivität des Magensaftes im Gegensatz zu Phenylbutazon nicht stimuliert (416). Die Nebenwirkungen wurden bei Oxyphenbutazon bisher seltener gesehen wie bei Phenylbutazon (98,100,419). Es wurde jedoch auch schon ein Fall von Agranulocytose mitgeteilt (377).

Nach V o g e l kommt es jedoch wesentlich öfter zu allergischen Reaktionen als nach Gabe von Butazolidin[®] und Irgapyrin[®] (156). Es können urtikarielle, makulöse und papulöse Hautexantheme sein (211).

P Y R A Z O L O N - Kombinationspräparate

Irgapyrin[®]

C h e m i s c h e E i g e n s c h a f t e n :

Als man für das Pyrazolon einen geeigneteren Lösungsvermittler suchte, kam S t e n z l auf das Phenylbutazon und mit diesem ergab sich dann das unter dem Namen Irgapyrin[®] (= Butapyrin[®]) bekannt gewordene Präparat. Es besteht zu gleichen Teilen aus: 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin-Na (=Butazolidin) + Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon (= Amidopyrin) in einer 30% Lösung. Der pH-Wert liegt bei 8,2.

P h a r m a k o l o g i e u n d M e t a b o l i s m u s :

Die verschiedenen Wirkungsmechanismen der beiden Einzelkomponenten siehe bitte bei den entsprechenden Kapiteln.

Die analgetische Wirkung des Irgapyrin[®] geht über eine additive Wirkung ihrer beiden kombinierten Substanzen hinaus (503). Es besitzt auch eine sichere und beträchtliche antipyretische Wirkung, die jedoch hinsichtlich der Temperatursenkung keine potenzierte Wirkung ist. In den verschiedensten Tierversuchen konnte die antiphlogistische Wirkung eindrucksvoll nachgewiesen werden (505, 506).

Irgapyrin[®] besitzt auch einen antiallergischen Effekt, der die allergischen Entzündungserscheinungen teils abschwächt, teils ganz verhindert (507).

Die Toxizität des Irgapyrin[®] ist geringer als die des Dime-thylaminoantipyrin.

Die antirheumatische Wirksamkeit des kombinierten Präparates wird durch seinen hohen und langanhaltenden Pyrazolspiegel verstärkt (372,199).

Irgapyrin[®] verzögert die renale Ausscheidung und den inter-mediären Abbau verschiedener anderer Medikamente unter anderem auch die Antikoagulantien.

Des weiteren besteht auch ein gewisser kapillarabdichtender und resistenzfördernder Effekt.

D o s i e r u n g:

Initial: 4 - 6 Dragees kurz vor od. während der Mahlzeit zu 0,25 g
oder 2 - 3 Supp. zu 0,5 g
oder 1 Ampulle zu 3 ml i.m./Tag oder jeden 2. Tag

Erhaltungsdosis: 1 - 3 Dragees oder 1 - 2 Supp.

Kinder: über 6 Jahre 10 mg/kg initial
5 mg/kg Erhaltungsdosis

Blutbildkontrollen sollten nicht unterlassen werden.

K l i n i s c h e A n w e n d u n g:

Von B e l a r t (38) wurde Irgapyrin[®] 1949 in die klinische Therapie eingeführt und findet seither Anwendung bei allen aku-ten und chronischen Erkrankungen des rheumatischen Formenkrei-ses, ebenso bei Weichteilerkrankungen und postoperativ zur Exsu-dationshemmung.

N e b e n w i r k u n g e n:

Häufig sind es dyspeptische, gelegentlich auch epigastrische Beschwerden. Manchmal kommt es auch zu einem Ulcus (39,199,200,201).

Durch die Wasserretention können zu Beginn der Therapie Oedeme auftreten. Patienten mit einer Herz- oder Niereninsuffizienz sollten deshalb von der Therapie ausgenommen werden. Seltener sind hämatologische Komplikationen wie Agranulocytose oder Pancytopenie; sie können jedoch tödlich verlaufen.

H a u t- u. S c h l e i m h a u t n e b e n w i r k u n g e n:

Selten sind schwere allergische Hautreaktionen. Meist kommt es zu einem multiformen, teils generalisierten Pyrazolexanthem (18, 38, 39, 245, 497, 498); es dürfte wohl hauptsächlich von dem zugesetzten Aminopyrin ausgelöst werden. In seltenen Fällen kommt es auch zu leichter Urtikaria. Einige mögliche Hautnebener-scheinungen sind: universelle papulo-vesikulo-bullöse Arznei-mitteldermatitis mit leichter Toxicodermie unter Beteiligung der Lippen- und Mundschleimhaut; universelle exfoliative Erythrodermie und Toxicodermie; scarlatiniformer Ausschlag mit Juckreiz und erhöhter Temperatur. Eine Embolia medicamentosa cutis ist durch sorgfältige Auswahl der Injektionstechnik und -ort weitgehend zu vermeiden (402).

Herpes simplex und Aphthosis oris können auftreten (497, 498).

Pyrazolexantheme (18, 38, 39, 245, 497, 498)

Oedeme (214, 245)

Urtikaria (423)

Aphthosis oris (245)

Herpes simplex

Arcobutina®

C h e m i s c h e E i g e n s c h a f t e n :

Bei diesem Präparat handelt es sich um eine Kombination von Amidopyrin in dem Lösungsvermittler Monophenylbutazon im Verhältnis 1:1 bei der Injektionslösung und 1:2,4 bei Dragees. Es besteht aus

2-Monophenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpryrazolidin=
3,5-Dioxo-1-phenyl-4-n-butyl-pyrazolidin= Mofebutazon
= Monophenylbutazon

+

Dimethylaminophenyl-dimethyl-pyrazolon-Gentisat

Die Ampulle enthält noch einen Zusatz von Lydocain.
der pH-Wert der Lösung liegt bei 7,6.

P h a r m a k o l o g i e u n d M e t a b o l i s m u s :

Im Tierexperiment soll sich die Substanz als ausgeprägt anti-phlogistisch erwiesen haben (137). Die Toxizität gegenüber Aminophenazon soll ausgesprochen niedrig sein (137). Die Metabolisierung des Monophenylbutazon erfolgt sehr rasch zu einfachen Abbauprodukten, während beim Di-Phenylbutazon die zweite Phenylgruppe eine wesentlich längere Stabilität bedingt. Der Plasmaspiegel von Monophenylbutazon fällt nach einer einmaligen Verabreichung innerhalb von 24 Stunden auf 50%, während Diphenylbutazon dazu die doppelte Zeit benötigt. Daraus ergibt sich vermutlich die geringere Toxizität und die gesteigerte Verträglichkeit (137). In der klinischen Prüfung erwies sich Monophenylbutazon als gut analgetisch und anti-phlogistisch (263,264).

K l i n i s c h e A n w e n d u n g :

Vor allem bei den rheumatischen Erkrankungen wie chronisch entzündlichen Gelenks- und Wirbelsäulenerkrankungen, degenerativen Gelenkserkrankungen, vertebrealen und vertebrogenen

Syndromen, Syndromen des extraartikulärer Weichteilrheumatismus und oberflächlichen Thrombophlebitiden.

D o s i e r u n g :

Initial: 1 Ampulle/Tag i.m. für 3 - 5 Tage

Individuelle Fortsetzung in Form von 4 - 6 Dragees/Tag oder
2 - 3 Supp./Tag

Kinder sollen entsprechend ihrem Alter weniger erhalten.

N e b e n w i r k u n g e n :

Kontraindikationen und Nebenerscheinungen verhalten sich ähnlich wie bei Diphenylbutazon, mit einer etwas besseren Magen-Darmverträglichkeit und geringerer Wasserretention. Gastro-Intestinal-Beschwerden sind jedoch auch hier die häufigste Form der Nebenerscheinungen, gefolgt von Haut- und Schleimhautaffektionen; cardiale Sensationen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit werden nur vereinzelt beobachtet (137,263,264,312).

H a u t- u. S c h l e i m h a u t n e b e n w i r k u n g e n :

Haut- und Schleimhautsymptome zeigen sich als Juckreiz, Erytheme, vesikuläre Exantheme und Stomatitis.

Pruritus (137)

Erythem (137)

Exantheme (137)

Stomatitis (137)

Osadrin[®]

Chemische Eigenschaften:

Es enthält zu gleichen Teilen

1,4-Diphenyl-3,5-dioxopyrazolidin (=Phenopyrazon[®] als Diäthylaminoäthanol- bzw. Natriumsalz)

+ Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon (=Amidopyrin)

Als Lösungsvermittler für Amidopyrin wurde hier Phenopyrazon[®] verwendet. Es wurde 1954 von H a a s und K r a f t vorgestellt (203) und in die klinische Therapie eingeführt (197).

Pharmakologie und Metabolismus:

In eingehenden pharmakologischen und tierexperimentellen Untersuchungen erwies sich das Präparat als wesentlich antiphlogistischer als Pyramidon[®], Butazolidin[®] und Irgapyrin[®]; der antipyretische Effekt liegt unter dem der oben bereits genannten Vergleichspräparate (179, 197, 303). Es zeigt auch eine deutliche analgetische Wirkung und erweist sich klinisch gut bei Osteochondrosen, chronischen Beschwerden und Arthrosen (179). Die Toxizität ist deutlich geringer als die von Pyramidon[®], Butazolidin[®] und Irgapyrin[®].

Klinische Anwendung:

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Thrombophlebitis, Ulcus cruris, Adnexitis, Iritis; Entzündungen, Schwellungen, und Schmerzen im Bereich des Kopfes; Erkältungskrankheiten und grippale Infekte. Kontraindikationen gelten die gleichen wie bei den anderen Pyrazoloiden. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Leberparenchymschäden.

Dosierung:

2 - 3 Dragees 3-4x täglich od. 1 - 2 Amp. à 5 ml täglich od. jeden 2. Tag

Stoßtherapie : 1. Tag 5x 3 Dragees

2. Tag 3-4x 2 - 3 Dragees und an den folgenden Tagen

N e b e n w i r k u n g e n :

Wohl aufgrund der geringeren Dosierung wurden wesentlich seltener Nebenwirkungen beobachtet. Es zeigten sich nur ab und zu milde dyspeptische Beschwerden und Diarrhoe, Schwindel, Herzklopfen und leichte Benommenheit; sie ließen sich schnell beheben. Die Diuresehemmung ist sehr gering und es wurden auch kaum Oedeme beobachtet (32,42,179,277,424).

H a u t n e b e n e r s c h e i n u n g e n :

Lokal ist das Präparat ebenfalls besser verträglich wie andere Pyrazoloide. Meist kommt es nur zu einem leicht entzündlichen Infiltrat, selten zu einem Abszeß (42,44,47,61,179,389). Gelegentlich konnten flüchtige, diffuse oder generalisierte, urtikarielle Exantheme beobachtet werden (32,42,44,47,61,179, 197,277,424). Leichtes Schwitzen und Rötung, besonders im Gesicht kann vorkommen (236). Auch ein hämorrhagisches, bullöses Exanthem wurde beobachtet (179).

urtikarielles Exanthem (42,44,47,197)

hämorrhagisch bullöses Exanthem (179)

lokale Infiltration (42,44,47,61,179,389)

Oxybuton[®]

Hier wird Butazolidin als Lösungsvermittler für Propyphenazon[®] (=Isopropylphenazon =1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-pyrazolon-5) verwendet und liegt als Präparat mit dem Namen Oxybuton retard[®] und als Variante mit Prednisolon vor.

Für diese Präparate gilt dasselbe, was bereits bei Butazoli-

din und seinen anderen Kombinationspräparaten berichtet wurde (289,391,524).

Bei den Retardpräparaten genügt meist die Einnahme von 1 Dragée/Tag.

Tomanol[®]

C h e m i s c h e u. p h y s i k a l i s c h e E i g e n s c h a f t e n:

Das Präparat enthält als Lösungsvermittler ebenfalls Butazolidin (=Phebuzin[®]), aber statt Aminophenazon als zweite Komponente Isopyrin[®] im Verhältnis 1:2.

Es besteht also aus 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin
=Phebutizin[®] =Butazolidin[®]

+

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropylaminopyrazolon =Mono-isopropylamino-phenyl-dimethylpyrazolon =Isopyrin[®]

P h a r m a k o l o g i e u n d M e t a b o l i s m u s:

Isopyrin[®] zeichnet sich durch gute Verträglichkeit aus, auch in hohen Dosen erregt es keine Krämpfe, sondern wirkt im Gegenteil zentral sedierend. Die antiphlogistische Wirkung von Isopyrin[®] soll höher sein als beim Aminophenazon. Isopyrin[®] wird im Körper schneller abgebaut als Phenylbutazon, das vorwiegend an Plasmaproteine gebunden wird, während Isopyrin[®] sich gleichmäßig in den wässrigen Phasen des Organismus verteilt. Bei gleichzeitiger Verabreichung beider Substanzen sind die Blutkonzentrationen höher als bei getrennter Gabe. Ansonsten zeigt Tomanol[®] eine ausgeprägte antiphlogistische Wirkung, die analgetische Wirkung ist etwa die des Aminophenazon. Es ist auch ein gewisser antipyretischer Effekt vorhanden.

Ansonsten gelten im großen und ganzen die bereits über Butazolidin[®] und Irgapyrin[®] gemachten Angaben (215).

Klinische Anwendung:

Rheumatischer Formenkreis mit chronischen und entzündlichen Erscheinungen, Weichteilrheumatismus, Gicht, Thrombophlebitis und fieberhafte Erkrankungen, sowie posttraumatische und postoperative Schwellungszustände.

Dosierung:

Initial: 1 Amp. zu 3 ml oder 5 ml oder
3 x 2 Dragees

Fortführung: 3 x 1 Drag. oder
2 x 1 Supp.

Es sind auch Ampullen mit einem Zusatz von Cinchocain im Handel.

Nebenwirkungen u. Hauterscheinungen:

Sie entsprechen den allgemeinen Pyrazolidinnebenerscheinungen, wie sie bereits bei Butazolidin und Irgapyrin eingehender behandelt wurden.

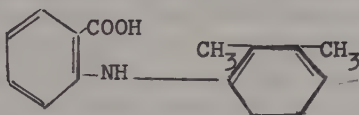
ANTHRANILSÄUREDERIVATE

Mefenaminsäure

Chemische u. physikalische Eigenschaften:

Mefenamin wurde als erstes Präparat dieser Reihe in den Forschungslaboratorien von Parke-Davis entwickelt und in die klinische Therapie eingeführt (512).

Strukturformel:



Summenformel: $C_{15}H_{15}NO_2$

=Mefenaminsäure=Mefenamin=N-(2,3-Xylyl)-Anthranilsäure

=Parkemed[®] = Ponstan[®]

Molekulargewicht: 241,29

Mefenaminsäure ist ein kristallines Pulver mit einer schwachen Löslichkeit von 0,1 mg/ml Wasser bei einem pH-Wert von 7,4. Die Löslichkeit nimmt bei steigendem pH-Wert pro Einheit um das 10-fache zu.

Pharmakologie und Metabolismus:

In Tierversuchen wurden Vergleiche mit Aminophenazon und Acidum acetylosalicylicum gemacht; und man konnte feststellen, daß Mefenamin 1 1/2 mal so wirksam ist wie Aminophenazon (512). Beim UV-Erythem-Test zeigte Mefenaminsäure eine stärkere antiphlogistische Wirkung als Acidum acetylosalicylicum (512) und eine nur halb so große wie Phenylbutazon (234). Die gleiche antipyretische Wirkung wurde im Experiment mit Ratten von Phenylbutazon und Mefenaminsäure erzielt (512). Die Toxizität bei chronischer Verabreichung an verschiedene Tierarten zeigte sich in Appetitverminderung und Gewichtsverlust und gering-

fügiger Abnahme der Leukocyten (256). Mefenaminsäure wurde weitaus besser toleriert wie Flufenaminsäure; beide führten jedoch zu gastrointestinalen Läsionen und Nierenschädigungen. Die verabreichten Dosen lagen jedoch alle weit über den beim Menschen verwendeten klinischen Dosen.

Die Resorption erfolgt relativ langsam im Dünndarm, wodurch eine protrahierte klinische Wirkung erzielt wird. 2 - 3 Stunden nach der oralen Applikation des Präparates werden maximale Werte im Plasma erreicht. Mefenaminsäure wird im Körper zu zwei kaum mehr analgetisch oder antiphlogistisch wirksamen Metaboliten gespalten und zwar in ein Carboxy- und ein Hydroxy-Methyl-Derivat. Mefenaminsäure und seine Stoffwechselprodukte sind im Körper meist in freier Form oder als Glukoronsäure-ester (363). Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Niere, eine geringe Menge auch über den Darm. Weniger als 5% der Dosis werden also über die Galle ausgeschieden.

K l i n i s c h e A n w e n d u n g :

Klinische Versuche wurden unter Anwendung vergleichbarer Doppelblindtechniken durchgeführt, wobei Placebo bzw. Vergleichssubstanzen verwendet wurden. Mefenamin wurde dabei an Patienten mit den verschiedensten Erkrankungen, wie Muskelschmerzen, vertebrale Schmerzen, arthritische Schmerzen, postoperativen, postpartalen Schmerzen, Dysmenorrhoe, Kopfschmerzen verschiedener Genese, Bursitis, Thrombophlebitis, Schmerzen nach kieferchirurgischen Eingriffen sowie Zahnextraktionen verabreicht und brachte gute Ergebnisse (19,60,363). Es kann auch zur Fiebersenkung bei Kindern mit den verschiedensten Erkrankungen gegeben werden (363). Gute Erfahrungen wurden auch bei der Therapie schmerzhafter Stadien des Weichteilrheumatismus, chronisch-entzündlichen Arthritiden, Arthrosen, sowie bei der primär chronischen Polyarthrititis und dem Morbus Bechterew gemacht (19,60,363).

D o s i e r u n g :

Initialdosis: 2 Kapseln zu je 250 mg, anschließend
1 Kapsel alle 6 Stunden

Eine Gesamt-Tagesdosis von 8 Kapseln (= 2 g) sollte nicht überschritten werden.

Kinder ab : 3x 6,5 mg/kg Körpergewicht/tägl. in Abständen
6 Monate von 6 - 8 Stunden. Die Behandlung sollte nicht
länger als 7 Tage dauern, um zu keiner Senkung
des Hämoglobinspiegels zu kommen.

N e b e n w i r k u n g e n :

Nebenerscheinungen der Therapie mit Mefenaminsäure sind in dem empfohlenen Dosisbereich selten und von leichter Natur. Im wesentlichen handelt es sich dabei um Magenunverträglichkeit und leichte Müdigkeit (234) und Diarrhoe (19).

B r a c h a r z (60) hatte in seiner Doppelblindstudie bei 42 Patienten mit Mefenaminsäuremedikation 17 Patienten, die über Kopfschmerzen, Schwindel, Gastrointestinalbeschwerden, Schwitzen und Benommenheit klagten, wobei bei einigen Patienten mehrere Beschwerden gleichzeitig auftraten.

H a u t n e b e n w i r k u n g e n :

In einer Studie an freiwilligen Gesunden wurden Hautausschläge von papulomaculösem Typ in allen Dosisbereichen beobachtet, zum Teil verschwanden sie nach Absetzen der Medikation, um bei neuerlicher Präparatgabe wieder aufzutreten (231).

Auch B a r n a r d o (19) konnte flüchtige Exantheme bei 7 von 68 Patienten beobachten, die Mefenaminsäure zur Behandlung ihrer rheumatoiden Arthritis erhielten.

Auch Urtikaria und angioneurotische Ödeme sind beobachtet worden (231,530).

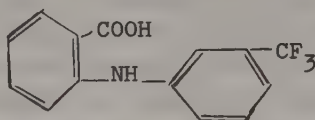
papulomakulöse Exantheme (231) Urtikaria (530) Oedeme (530)

Flufenaminsäure

Chemische u. physikalische Eigenschaften:

Die Fenamate wurden in den Forschungslaboratorien von Parke-Davis entwickelt (513).

Summenformel:



Strukturformel: $C_{14}H_{10}F_3NO_2$

= N-(α, α, α ,-trifluoro-m-tolyl)-Anthranilsäure = 2-(3-Trifluor-methyl-anilino)-benzoesäure = N-(3-Trifluormethyl-phenyl)-anthranilsäure = Flufenaminsäure = Arlef[®] = Arlef[®] 200 = Surika[®]

Flufenaminsäure ist eine stabile, schwache Carboxylsäure von cremefarbener, kristalliner Form. Sie ist bei Zimmertemperatur schwer wasserlöslich, jedoch mit zunehmender Alkalität des Lösungsmittels umso leichter. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 125 - 136° C.

Pharmakologie und Metabolismus:

Im Tierversuch erwies sich Flufenaminsäure beim UV-Erythem 16mal so wirksam wie Phenylbutazon und 12mal so stark wie Aminophenazon (513). Auch beim Granulom-Hemmungstest war Flufenaminsäure etwa gleich wirksam wie Phenylbutazon und bei beiden Substanzen war eine deutliche Dosisabhängigkeit hinsichtlich der entzündlichen Reaktion festzustellen (126,513,515). Beim Rattenpfotenödem durch Carrageen zeigte Flufenaminsäure eine etwa 10mal stärkere Wirkung wie Phenylbutazin und eine ungefähr 11-fache wie Azetylsalicylsäure. Der gleiche antipyretische Effekt konnte mit Flufenaminsäure und Phenylbutazolidin erzielt werden (513).

Beim Schwanzkneiftest der Ratten ließ sich eine nur ganz geringe analgetische Wirkung erkennen. Die Toxizität bei hochdosierter Langzeittherapie bei verschiedenen Tierarten zeigte sich in Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut, blutigen Stühlen, Leber- und Nierenschädigungen. Flufenamin wird relativ rasch aus dem Dünndarm resorbiert. Der Blutplasmaspiegel erreicht ca. 2 Stunden nach der jeweils letzten Gabe ein Maximum. In den Applikationspausen fällt der Plasmawert relativ rasch wieder ab, die Halbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden. Der Plasmaspiegel ist in etwa dosisproportional und bei wiederholter Gabe findet keine Kumulation statt (325,362). Die Elimination von Flufenamin erfolgt beim Menschen vorwiegend über die Niere. Im Urin wurden ca. 20 - 30% der unveränderten Substanz gefunden, im Faeces weniger als 5% (362). Das wesentlichste Stoffwechselprodukt von Flufenamin ist ein alkalilabiles Glukoronsäurekonjugat in Form eines Glukoronsäureesters. Im Urin wurden noch zwei kaum antiinflammatorisch wirksame Metabolite gefunden und zwar das 5'-Hydroxy- und das 4'-Hydroxy-Derivat der Flufenaminsäure (362). Der größte Teil der Substanz befindet sich ungebunden im Plasma und Gewebe.

K l i n i s c h e A n w e n d u n g :

Chronische Polyarthrit (pcP), Schmerzzustände bei anderen entzündlichen oder degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates, wie Arthritiden, Arthrosen, Spondylitis ankylopoetica, Spondylosen, Spondylarthrit und Weichteilaffektionen wie Periarthrit, Tendovaginitis, Cervical- und Lumbalsyndrom, Thromophlebitis superficialis, akute, subakute und chronische Entzündungen im kleinen Becken wie Parametritis und Adnexitis, postoperative und traumatische Ödeme.

In die Therapie der rheumatischen Erkrankungen wurde es 1967 eingeführt und wurde seither teils mit gutem Erfolg angewendet. Es zeigte sich jedoch auch, daß nicht jeder Patient auf eine Behandlung mit Flufenamin anspricht. Es wurde in vielen Versuchen

mit anderen Antirheumatika verglichen (19,168,279,325,375,425,474,519,521).

Bei Patienten mit Magen-Darm-Erkrankungen sollte es nicht verabreicht werden.

D o s i e r u n g :

Anfangsdosis: 600 mg täglich = 3 x 1 Kapsel zu 200 mg oder
3 x 2 Drag. zu 100 mg

Erhaltungsdosis: je nach Ansprechen des Patienten dosieren.

Einnahme immer zu den Mahlzeiten.

N e b e n w i r k u n g e n :

Fast alle Untersucher berichteten von Mißempfindungen im Gastrointestinaltrakt, des weiteren über Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Herzsensationen und Harnwegbeschwerden, jedoch von zumeist leichter Natur (19,60,168,231,234,279,325,330,375,425,474,519,521). Inzwischen soll sich jedoch der Hersteller um eine bessere Verträglichkeit im Bereich des Magen-Darm-Traktes durch Verbesserung des Präparates bemüht haben. Auch bleiben die Beschwerden meist aus, wenn das Präparat zu den Mahlzeiten eingenommen wurde.

Eine gewisse Dosisabhängigkeit hinsichtlich Häufigkeit und Intensität der Nebenwirkungen konnte beobachtet werden (325).

H a u t n e b e n w i r k u n g e n :

Auch bei Flufenamin kann es zu Exanthenen vor allem vom makulös oder makulopapulösen Typ kommen (530). Allerdings wurde hierüber bislang nur ganz selten berichtet (530).

M a t h i e s (325) erwähnt eine allergische Reaktion, bezeichnet sie jedoch nicht näher.

V a n d e p u t (474) hatte unter 45 mit Flufenamin behandelten Patienten zwei Fälle von Zahnfleischentzündungen bei extraartikulärem Rheumatismus. Bei Patienten mit Thrombophlebitis wurden unter 50 Fällen 7 beobachtet, bei denen es zu einem Exanthem kam;

bei 3 Patienten entwickelten sich Ödeme und bei 2 Patienten traten Abszesse auf (521,530).

Exantheme makulöse
 makulopapulöse (530)

Ödeme (521,530)

Abszesse (521)

Urtikaria (530)

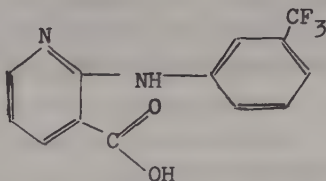
Gingivitis (474)

N I C O T I N S Ä U R E D E R I V A T

Nifluminsäure

C h e m i s c h e E i g e n s c h a f t e n :

Strukturformel:



Summenformel: $C_{13}H_9F_3N_2O_2$

=Nifluminsäure =Trifluoro-methyl-3-phenylamino-2-nikotinsäure=

=(2-/m-Trifluormethylanilino/-nicotinsäure)=

=Actol [®]

P h a r m a k o l o g i e u n d M e t a b o l i s m u s :

Im Tierversuch zeigte sich Nifluminsäure deutlich dem Phenylbutazon überlegen, sowohl beim Carragenin- oder Kaolin Ratten-

pfotenödemtest, wie bei verschiedenen experimentell erzeugten Pleuritiden; es wirkt somit sowohl auf lokale als auch generalisierte Formen der akuten und chronischen experimentellen Entzündung (224). Auch war der analgetische Effekt von Niflumin bei der Ratte besser als der von Phenylbutazon bei äquivalenten Dosen. An Ratten und Kaninchen konnte eine antifebrile Wirkung nachgewiesen werden. In vitro konnte eine fibrinolytischer Effekt an Fibringerinseln aus menschlichem Plasma bis zur völligen Lyse erreicht werden. Die ulcerogene Wirkung konnte im Tierexperiment durch Verabreichung des Präparates mit dem Futter wesentlich gesenkt werden (224).

Bei Ratten und Mäusen war die Substanz hauptsächlich in der Leber zu finden. Die Elimination erfolgt vorwiegend mit dem Urin über die Nieren; es konnten über 60% als freie Niflumsäure gefunden werden, über ein Drittel als Nifluminsäure-Glukuronid, etwa 5% als 2-Amino-Nikotinsäure und Spuren anderer Stoffwechselprodukte (224). Die chronische Toxizität zeigte in Tierversuchen weder Veränderungen der Laborwerte, des Körpergewichts, noch histologisch nachweisbare Schäden an Organen, jedoch die von vielen Antirheumatika bekannten Irritationen der intestinalen Mukosa durch Schleimhauterosionen und vereinzelt Ulcera. Bei Tieren konnte bisher keine teratogene Wirkung nachgewiesen werden.

K l i n i s c h e A n w e n d u n g :

Nifluminsäure ist besonders zur Therapie entzündlicher und degenerativer Erkrankungen des Rheumatischen Formenkreises geeignet, z.B. bei p.c.P., rheumatoider Arthritis, Osteoarthrose, Coxarthrose, rheumatoider Spondylitis, ankylosierende Spondylitis, psoriatische Arthritis, akute Gichtarthritis, Weichteilrheumatismus wie Bursitis, Tendinitis, Synovitis, Epikondylitis, Periarthritis humeroscapularis, Fibrositis, Ischialgie, Lumbago, Thrombophlebitis superficialis. Als Antiphlogisticum ist es auch geeignet gegen traumatisch, chirurgisch oder infektiös bedingte Entzündungserscheinungen und Schwellungserscheinungen

im akuten sowohl wie im chronischen Stadium, z.B. Distorsionen, Kontusionen, operativen Eingriffen vor allem im Hals-Nasen-Ohren-Bereich und Zahn-Mund- und Kieferbereich.

D o s i e r u n g :

3 x 1 Kapsel zu 250 mg/Tag, nur wenn unbedingt nötig 4 x 1 K/Tag.

Nach eintretender Besserung auf 2 Kapseln reduzieren.

Bei Kindern: 20 - 30 mg/kg Körpergewicht; eine Gesamtdosis von 750 mg sollte nicht überschritten werden.

Bei akutem Gichtanfall: 1. Tag: 2 Kapseln initial
1 Kapsel 2 Stunden später
1 Kapsel wieder 2 Std. später
2. Tag: 3 x 1 Kapsel

Nie auf nüchternen Magen, stets zu den Mahlzeiten.

N e b e n w i r k u n g e n :

Bei richtiger Patientenauswahl und Einnahme zu den Mahlzeiten lassen sich die Beschwerden von seiten des Gastro-intestinal-Traktes weitgehend vermeiden (54a). Sie sind jedoch meist leichter und vorübergehender Natur, bei Auftreten von Oberbauchbeschwerden ist das Präparat abzusetzen. Bei Kombinationstherapie mit anderen Antirheumamedikamenten können manchmal reversible Leukopenien und Anämien auftreten. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antikoagulantien ist der Quickwert zu kontrollieren (224).

H a u t n e b e n w i r k u n g e n :

Es treten in etwa die gleichen Nebenerscheinungen auf wie durch Anthranilsäurederivate. Hauterscheinungen (357), Oedeme und hämorrhagische Diathese (509a) können auftreten.

ACRYLESSIGSÄUREDERIVATE

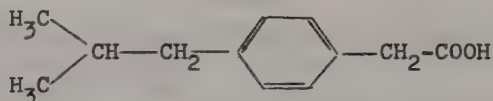
Ibufenac und Ibuprofen

Chemische u. physikalische Eigenschaften:

Ibufenac wurde von Adams und seinen Mitarbeitern (2) entwickelt und 1963 bekannt gegeben.

Ibufenac = 4-Isobutyl-phenyllessigsäure = Ibufenac "Lederle" ®

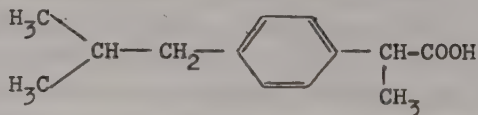
Strukturformel:



Summenformel: C₁₂H₁₆O₂

Ibuprofen = α-(4-Isobutyl-phenyl-)propionsäure = Brufen ®

Strukturformel:



Summenformel: C₁₃H₁₈O₂

Diese Substanzen sind in Wasser nur wenig löslich, ihr Schmelzpunkt liegt bei etwa 75° C.

Pharmakologie und Metabolismus:

In verschiedenen Tierversuchen erwiesen sich diese Substanzen der Acetylsalicylsäure in der antiphlogistischen, analgetischen und antipyretischen Wirkung überlegen (2,136,198).

Es konnten bei Untersuchungen keine pathologischen Veränderungen oder toxische Wirkungen auf das hämatologische System, die Leber und auf die Niere gefunden werden. Auch teratogene Wir-

kungen konnten an Versuchstieren und deren Foeten nicht festgestellt werden (198).

Klinische Anwendung:

Zur Therapie der chronischen Polyarthrititis, der Osteoarthrose und allen ähnlichen Krankheitsformen und degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates. Chalmers (93) fand in Ibufenac ein akzeptables Medikament zur Behandlung der rheumatoïd-arthritischen Symptome. Zu ähnlichen Ergebnisse kam auch Grundhöfer (198) mit Ibuprofen.

Dosierung:

Initial: 6 Dragees à 200 mg/Tag für 2 - 4 Wochen, danach allmählich reduzieren bis 3 x 1 Dragee/Tag, wenn nötig ein weiteres Dragee vor dem Schlafengehen.

Das Präparat ist bei nüchternem Magen verträglich, kann morgens sofort eingenommen werden, alle weiteren Dosen sollten jedoch zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Nebenwirkungen:

Auftretende Unverträglichkeit ist relativ seltener, nur in vereinzelten Fällen werden hämatologische, biochemische oder Harnveränderungen festgestellt. Gelegentlich kommt es zu leichten Dyspepsien (93,198,212,357).

Hautnebenwirkungen:

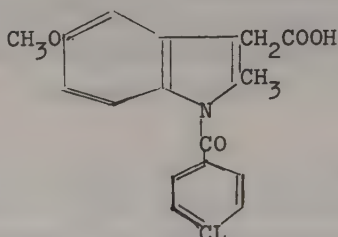
Hautausschläge kommen vor, zeigen sich jedoch hauptsächlich als Exanthem vom makulös, makulopapulösen Typ (93,198,212,357,530). Grundhöfer (198) mußte bei einem seiner 75 mit Ibuprofen behandelten Patienten die Therapie abbrechen, da es zu einer mit Juckreiz verbundenen Hautveränderung kam, die er jedoch nicht mit Sicherheit auf das Präparat zurückführen konnte.

Indometacin

C h e m i s c h e u. p h y s i k a l i s c h e E i g e n s c h a f t e n:

In den Laboratorien des Merck-Instituts wurde dieses Indolderivat synthetisiert und von S h e n (436) mitgeteilt.

Strukturformel:



1-(p-Chlobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-Essigsäure=Indometacin
= Ammuno[®] = Indocid[®] = Indocin[®] = Indomee[®]

Summenformel: C₁₉H₁₆NO₄Cl

Molekulargewicht: 357,8

Indometacin ist relativ unlöslich in Wasser, jedoch löslich in den üblichen, organischen Lösungsmitteln.

P h a r m a k o l o g i e u n d M e t a b o l i s m u s:

Im Tierversuch erwies sich Indometacin um vieles wirksamer als Phenylbutazon und auch als Hydrocortison. Beim Carrageen-Rattenpfoten-Ödemtest war die antiphlogistische Wirkung zweimal so stark wie bei Hydrocortison, 20mal so stark wie bei Phenylbutazon und 30mal so stark wie Aspirin (443,485,514,515).

Der analgetische Effekt wurde in verschiedenen Versuchen getestet und es stellte sich heraus, daß Indometacin etwas wirksamer ist als Acetylsalicylsäure und Amidopyrin, aber weniger als Morphin und Phenylbutazon (324,374).

Die fiebersenkende Wirkung erwies sich im Tierexperiment stär-

Nebenwirkungen:

Die Anwendung des Präperates findet eine Einschränkung durch seine Nebenwirkungen, die vor allem von seiten des Magen-Darm-Traktes und in Form von cerebralen Kopfschmerzen und Schwindel auftreten (91). Durch Verwendung von Suppositorien vermindern sich die gastro-intestinalen Symptome. Meist genügt auch eine Reduzierung der Dosis, selten muß die Therapie ganz abgebrochen werden (27,98,99,100,212,329,355,356,357). Magenulcera können auftreten besonders nach vorausgegangener Steroidtherapie oder bei einer kombinierten Therapie mit Steroiden (191,202,329,397,413,481,484). Bei der anfangs angewendeten hohen Dosierung kam es wesentlich häufiger zu Nebenwirkungen, insbesondere von seiten des Magen-Darm-Traktes.

Haut- u. Schleimhauterscheinungen:

Gelegentlich werden Stomatitis (134,135), Urtikaria (27), Pruritus und Exantheme in etwa 1-4% (7,49,91,374,443,530) beobachtet. Exantheme treten meist im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen oder gleichzeitigen Goldtherapie auf (319,460). Bei etwa 1/2 % konnten Ödeme (91,530), und Augenlidschwellungen beobachtet werden (397). Indometacin-Allergien scheinen äußerst selten zu sein, sie können in Form eines morbiliformen Exanthems auftreten (332). Auch wurde von einer Dermatitis mit pustulösen Follikulitiden berichtet, die eine Gesichtshälfte und den Hals befiel und nach Absetzen des Präperates nach wenigen Tagen abklang (202).

Indometacin kann auch D u h r i n g - ähnliche Bilder auslösen (302) und gleicht einer bullösen Toxikodermie vom Duhring-Brocq'schen Typ (herpetiforme, parapsoriatische Plaques) (134,135) D u p e r r a t (134,135) beobachtete bei einer 80 jährigen Patientin, die wegen einer schmerzhaften Collumfraktur nage- lung 1 Jahr lang täglich 3 Tabletten Indometazin einnahm, einen generalisierten, bullösen, polymorphen Hautausschlag, der zwei Monate zuvor einer Krätze gleichend mit einzelnen erythematösen, juckenden Feldern am Unterarm begonnen hatte und sich langsam am ganzen Körper ausbreitete. Es handelte sich um zahlreiche juckende und brennende Blasen verschiedener

Größe; auch an der Mundschleimhaut fanden sich Ulcerationen. Absetzen von Indometazin und Therapie mit Sulfapyridine führte zu rascher Abheilung. Neuerliche Gabe von nur einer Tablette Indometazin bewirkte sofort einen Rückfall. Auch der Shelley Test für Indometazin führte zu einem positiven Ergebnis. Bei einem Patienten, der auf die verschiedensten Antirheumatika mit morbiliformen und purpurischen Eruption reagiert hatte, wurde bei der Therapie mit Indometazin eine pigmentierte, puriginöse Urtikaria beobachtet (479). Auch eine Alopecie kann auftreten (530).

Pruritus

(49,91,443)

Urticaria

(479,27a)

Exantheme

(7,374,530)

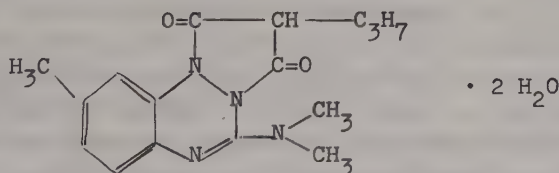
BENZOTRIAZINDERIVAT

Azapropazon

Chemische u. physikalische Eigenschaften:

Ein von Wagner - Jauregg et al. (486) beschriebenes antiphlogistisch wirkendes Benzotriazinderivat.

Strukturformel:



3-Dimethylamino-7-methyl-1,2-(n-propylmalonyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin-dihydrat = Azapropazon-Dihydrat = Azapropazon = Prolixan® 300

Summenformel: $C_{16}H_{24}N_4O_4$

Molekulargewicht: 336,40

Azapropazon-Dihydrat ist ein hellgelbes, geruchloses, kristallinisches Pulver, das in Methanol, Isopropanol und in alkali-

schen, wässrigen Lösungen löslich ist. Mit Basen bildet es wasserlösliche Verbindungen. Es zersetzt sich bei einem Schmelzpunkt von 233 - 238° C.

Pharmakologie und Metabolismus:

Azapropazon ist eine nichthormonale, aber entzündungshemmende Substanz. Die antiphlogistische Wirkung erfolgt unabhängig vom Hypophysen-Nebennierensystem und beeinflusst dieses auch nicht (239). Bei der tierexperimentellen Prüfung zeigt es eine antiphlogistische Wirkung, die mit derjenigen von Phenylbutazon, Mefenaminsäure und Flufenaminsäure vergleichbar ist, und wird durch wiederholte Präparatapplikation nicht abgeschwächt (239). Es ist ähnlich stark bradykininantagonistisch (Collier-Test) wie Phenylbutazon, jedoch schwächer antipyretisch und hemmend auf das UV-Erythem.

An der Ratte ist es oral 3mal weniger toxisch als Phenylbutazon und etwa 6mal weniger als Flufenaminsäure. Chronische Toxizitätsteste an Ratten und Mäusen bei der oralen Dosierung von 30 bzw. 100 mg/kg ließen keine nachteilige Wirkung erkennen. Es ist weniger ulcerogen als die genannten Substanzen, einschließlich Indometacin. Während einer einjährigen Beobachtungszeit an Mäusen war keine karzinogene Wirkung nachzuweisen (5,239). Azapropazon unterscheidet sich hinsichtlich des Metabolismus und der Excretion deutlich von anderen, nicht-steroiden Antiphlogistica. Mit Dosissteigerung erhöht sich proportional in erster Linie der maximale Plasmaspiegel, während die Halbwertszeiten der Elimination bzw. die Verweilzeiten im Blut nur wenig ansteigen; ein Hinweis darauf, daß keine Kumulationswirkung für Azapropazon zu befürchten ist. Humanserum weist sowohl eine hohe Affinität als auch eine große Kapazität für die Bindung von Azapropazon auf. Azapropazon erreicht bei oraler Applikation in ca. 4 Stunden einen maximalen Blutspiegel und wird innerhalb von 72 Stunden ausgeschieden. Bisher wurde im methanolischem Extrakt von Blutplasma nur das unveränderte Präparat und kein Metabolit nachgewiesen. Der Hauptausschei-

Nebenwirkungen:

Bei der Therapie mit Azapropazon konnte B e c k s c h ä f e r (33) Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen beobachten. O d a (350) und einige japanische Mediziner (404) fanden bei ihren behandelten Kranken gastrointestinale Beschwerden, Diarrhoe mit Nausea, und Disphorie, jedoch keine Hepato- und Haematotoxizität. Die Japan Rheumatism Association unter S u g i y a m a (455) stellte in einem Doppelblindversuch leichte Magenbeschwerden und Gesichtödem in geringem Maße fest. M a t h i e s (327,330), fand, daß Nebenwirkungen auch schon bei niedrigen Dosen auftreten können, die jedoch in allen Fällen leichter Natur und in erster Linie Magen-Darm-Störungen und Hautallergien sind. Auch H a m m e r (208) beobachtete nur wenige Fälle von Nausea, Magenbeschwerden, Brechreiz und allergische Hauterscheinungen. S a u s g r u b e r (405) veröffentlichte in einer Zusammenfassung, daß von 1281 Patienten unter Azapropazon-Medikation 11,6 % Nebenerscheinungen aufwiesen. Es handelte sich hierbei um 6,6 % passagere Magenbeschwerden, wobei es jedoch nie zu einem Ulcus ventriculi kam, um 1,2 % Nausea und um 2,6 % leichtere sonstige Beschwerden wie Schwindel, Kopfschmerzen, Oedeme und Diarrhoe.

O l b r i c h (353) kam zu einem ähnlichen Ergebnis: 7,1 % Magen-Darm-Störungen, 2 % Schwindel Nausea, Kopfschmerz, und 1,4 % Hauterscheinungen bei einem Gesamtkollektiv von 1055 Behandlungen. Nebenwirkungen, die zu einem Versuchsabbruch zwangen, traten in 4,1 % der Fälle auf. Bei den initial hochdosierten Fällen (vorwiegend 1800 mg) traten keinesfalls häufiger Nebenwirkungen auf als bei den niedrig dosierten Fällen (900 - 1200 mg/Tag).

S c h m ö k e l (421) verwendete das Präperat bei 65 Patienten mit traumatisch-chirurgischen Leiden, wobei 6 Fälle von leichten Nebenerscheinungen auftraten (4 Nausea, Magenbrennen und Erbrechen, 2 Patienten mit Hauterscheinungen), die mit entsprechender Therapie schnell rückgängig gemacht wurden.

K i l l i a n i (260) berichtete über eine relativ hohe Nebenwirkungsquote von insgesamt 10 der 27 behandelten Fälle. Es handelte sich um 6 Fälle mit Magen-Darm-Störungen und 4 Fälle von Hautallergie.

H a u t n e b e n e r s c h e i n u n g e n :

Japanische Ärzte beobachteten bei ihren Untersuchungen mit Azapropazon-Medikation Patienten mit Gesichtsoedem sowie eine Eruption und einen Fall von Urtikaria (350,404). S u g i - y a m a (455) fand ebenfalls in einigen Fällen Oedeme im Gesicht und an den unteren Extremitäten und Hauteruptionen. In seiner Zusammenfassung berichtet S a u s g r u b e r (405) von 1,2 % urtikarieller Effloreszen. O l b r i c h (353) konnte 1,4 % Hauterscheinungen und 0,2 % Oedeme bei 1055 Patienten beobachten. 2 Patienten mit Hautausschlag und mit Pruritus fanden sich unter 65 mit Azapropazon behandelten Kranken (421).

Eruptionen	(208,421,455)
------------	---------------

Urtikaria	(404,405)
-----------	-----------

Pruritus	(421)
----------	-------

Oedeme	(353,404,405,455)
--------	-------------------

ANTIMALARIAMITTEL

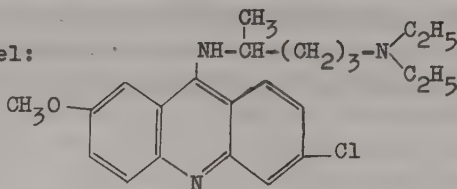
Es handelt sich hierbei vor allem um die Paradigmen der Gruppe der chemotherapeutisch wirksamen Acridin- und Chinolin-Derivate.

Acridinderivate

Chemische und physikalische Eigenschaften:

Von einer Arbeitsgruppe der Farbwerke Bayer wurden vor dem zweiten Weltkrieg die Derivate des Acridinfarbstoffes entwickelt.

Strukturformel:



6-Chlor-9-(4-diaethylamino-1-methyl-butyl-amino)-2-methoxy-acridin --(Dihydrochlorid) = Mepacrinhydrochlorid = Mepacrin = Atebrin^R = Acriquine^R = Chinacrin^R = Quinacrine^R

Summenformel: $C_{23}H_{30}ClN_3O$

Die Substanz ist ein eigelbes, bei 40°C zu 7% in Wasser lösliches Pulver.

Pharmakologie und Metabolismus:

Mepacrin ist ein basisches, synthetisch substituiertes Acridin-Derivat mit einer Methoxygruppe und der gleichen basischen Seitenkette wie Pamachin.

Im Darm wird es leicht resorbiert und zu 80-90% an die Plasmaproteine gebunden. Die Elimination geschieht sehr langsam und im Urin werden höchstens 5% pro Tag ausgeschieden, der Rest wird allmählich abgebaut. Bei einer längeren klinischen Anwendung kommt es zu einer zwar unangenehmen, aber harmlosen Gelbfärbung der Haut, von Urin, Schweiß, Tränen und Nasensekret; die jedoch keine pathologische oder toxische Veränderung ist. Es hemmt wie Chinin und Chlorquin den Einbau von Phosphat in die RNS und DNS.

Es ist nur voll wirksam bei Infektionen mit dem Plasmodium falciparum; bei einer Infektion mit anderen Plasmodien muß eine Therapie mit Primachin angeschlossen werden.

Klinische Anwendung:

Mepacrin wurde 1932 in die Malariabehandlung eingeführt und vor allem im zweiten Weltkrieg angewendet. Heute ist es jedoch fast vollständig von den Präparaten der 4-Amino-chinolin-Reihe verdrängt worden. Mepacrin kann sowohl prophylaktisch als auch zur Therapie akuter Anfälle gegeben werden.

Mepacrin kann auch zur Entfernung von manchen Darmparasiten gegeben werden.

Durch Page (361) wurde es in die Therapie des Lupus erythematodes eingeführt und führte bei Patienten, die gleichzeitig an rheumatoider Arthritis litten, auch hierbei zu Erfolgen. Danach fand es allgemein Eingang in die Therapie des Rheumatismus, es wurde inzwischen jedoch weitgehend von Chloroquin abgelöst (145,163).

D o s i e r u n g:

Bei Malaria:

Als Prophylaxe: 2 Wochen vor bis 1 Monat nach Aufenthalt
in einer malariegefährdeten Gegend:
100 mg/1x Tag

Bei Anfällen: am 1. Tag: 800 mg
am 2. Tag: 400 mg
darauf während 6 Tage 100 mg 3x täglich

Bei Rheumatismus: 100-200 mg/Tag

N e b e n w i r k u n g e n:

Für den Menschen ist Mepacrin toxischer als die Chinolin-Derivate. Harmlos ist jedoch die Gelbfärbung von Haut, Harn, Schweiß, Tränen und Nasensekret.

Es kann zu dyspeptischen Beschwerden, wie Übelkeit, Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall kommen; weiters zu Kopfschmerzen, Schwindel, Schwitzen, Temperatursteigerung, Schlaflosigkeit und Muskelschmerzen. Mepacrin hat jedoch keine Wirkung auf das Herz und den Uterus und führt nicht zur Methämoglobinämie. Bisweilen kommt es zu psychotischen Erscheinungen mit psychomotorischer Erregung, Halluzinationen, Beziehungswahn, Disorientiertheit und Amnesie (407).

Sehr hohe Dosen können den Nervus opticus schädigen und zu Corneaödemem führen, die jedoch reversibel sind.

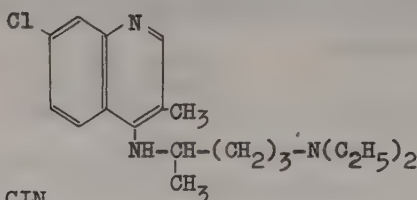
H a u t n e b e n w i r k u n g e n:

Die nichttoxische Gelbfärbung der Haut und der Sekrete beruht auf der Farbstoffeigenschaft des Mepacrin und ist keine pathologische Veränderung und kein Ikterus.

Fluoreszenzmikroskopisch konnten Ablagerungen von Mepacrin in Haaren und Nägeln, im Protoplasma der Leukocyten gefunden werden (178). Zu den gefährlichsten Nebenwirkungen gehören verschiedene Dermatitis, die gelegentlich eine auftretende, aplastische Anämie begleiten (407).

Chloroquinsulfat = Nivaquin[®] = Santoquine[®] =
7-Chlor-4-(4-diäthylamino-1-methyl-butyl-
amino)-3-methyl-chinolin

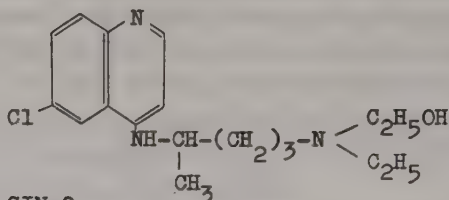
Strukturformel:



Summenformel: $C_{19}H_{28}ClN_3$

Hydroxychloroquinphosphat = Plaquenil[®] = Quensyl[®] =
7-Chlor-4-[4-(äthyl-2-hydroxy-äthyl-amino)-1-
methyl-butylamino]-chinolin (Diphosphat oder
Sulfat).

Strukturformel:



Summenformel: $C_{18}H_{26}ClN_3O$

Pharmakologie und Metabolismus:

Chloroquin wird auch rasch wie Mepacrin vom Magen-Darm-Kanal resorbiert. 50-60% werden an die Plasmaproteine gebunden. In den Organen, z.B. in der Leber ist mehr als 500-fach die Konzentration viel höher als im Blutplasma (9,532). Durch diese starke Bindung an verschiedene Gewebe kommt es zu lang anhaltender Wirkung, was für die Therapiemöglichkeit der Amöbenruhr der Leber mitverantwortlich ist.

Die Elimination dauert auch noch nach Absetzen des Präperates, mehrere Wochen, da es wie Mepacrin im Organismus zu einer Kum-

mulation führt, jedoch nicht wie jenes zur Gelbfärbung der Haut führt. In unveränderter Form werden nur ca. 10-20% im Urin und im Stuhl ausgeschieden (267).

Die Wirkung von Chloroquin ist größer als die des Mepacrin und es ist sehr wirksam gegen die Blutschizonten aller Malariaerreger.

Eine Behandlung mit Primaquin ist anzuschließen.

Die Wirkungsweise des Chloroquins bei den mesenchymalen Erkrankungen ist noch nicht vollständig geklärt (109,164,218,278,532). Aus den bisher vorliegenden Untersuchungen ergab sich, daß Chloroquin erst nach einer längeren Latenzzeit von einigen Wochen bis 3 Monaten zu einer langsamen und zunehmenden, deutlichen Besserung nach monatelanger konsequenter Zufuhr führt. Eine völlig andersartige Wirkungsweise des Chloroquin als die der anderen Antirheumatika ist daraus ersichtlich. Auf bisher unbekannte Weise wirkt es wahrscheinlich auf die Proteinsynthese ein; vermutlich durch Fällung der Anionkolloide der Zellgrundsubstanz und auch der Nukleinsäuren kommt es zur Wachstumshemmung der mesodermalen Zellen und somit der mesenchymalen Reaktionen. Untersuchungen ergaben, daß Chloroquin mit den Lipoproteinen der lysosomalen Membranen reagiert und so die Freisetzung von Enzymen aus den Lysosomen hemmt (267,359,499). Ein direkter Zusammenhang der Wirkung mit dem Hypophysen-Nieren-Rinden-System besteht aller Wahrscheinlichkeit nach nicht.

K l i n i s c h e A n w e n d u n g :

Chloroquin wird heute als das wichtigste schizontozide Mittel angesehen und hat auf Grund seiner selteren und geringeren toxischen Wirkung das Mepacrin fast vollständig abgelöst. Es fand auch Eingang in die Therapie des chronischen Lupus erythematoses discoides (361), Lichtdermatosen, Lichen ruber, Sclerodermie, Psoriasis vulgaris und anderen Dermatosen und Kollagen-erkrankungen (267,381).

Auch in der Therapie des Rheumatismus löste es das Mepacrin weitgehend ab (15,23,25,64,67,109,144,145,164,165,201,278,340,358,359,406,409,411,453,532).

D o s i e r u n g:

Bei Malaria: Prophylaxe: 0,5 g jeden 7. Tag; 14 Tage vor und bis 1 Monat nach einem Aufenthalt in malariagefährdeten Gebiet.

Im Anfall: im ganzen 2,5 g

Beim Rheumatismus und vielen anderen mesenchymalen Erkrankungen:
250 mg (1 Tablette)/Tag für eine Kur
von 6-12 Monaten

1 Tablette zu 250 mg Chloroquin-Diphosphat entspricht ca.
150 mg Chloroquin-Base.

Das Präperat Quensyl[®] = Hydroxychloroquinsulfat muß etwas
höher dosiert werden: 1 Dragee-200 mg

Bei dem unter dem Namen Elestol[®] vertriebenen Präparat handelt
es sich um eine Kombination von Resochin, Prednison und Aspirin.

N e b e n w i r k u n g e n:

Die Verträglichkeit von Chloroquin und anderer 4-Amino-chinolin-Derivate ist größer und die Toxizität geringer als bei den 8-Amino-chinolinen. Die Chloroquin-Behandlung bei der Malaria verursacht nur selten Nebenwirkungen und diese klingen nach Absetzen oder Dosisreduzierung des Präparates rasch wieder ab.

Gastrointestinale Reizerscheinungen, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, Benommenheit, EKG-Veränderungen, Schlaflosigkeit, Unruhe, Zittern, Flimmern vor den Augen, Akkommodationsstörungen, Hornhauttrübung und Retinopathien können bei hohen Dosen oder Langzeittherapie beobachtet werden (9,15,23,25,26,35,64,67,109,165,201,218,267,278,282,330,331,340,359,381,409,453).

Man nimmt heute an, daß es sich hierbei um eine Langzeitwirkung handelt, da beinahe alle Patienten länger als ein Jahr und mit einer Dosis von mindestens 300 mg, im Durchschnitt mit 420 mg pro Tag behandelt wurden (267,532). Die visuellen Nebenerscheinungen sind wohl bedingt durch die Einlagerung des Chlorochins in das Epithel der Cornea (24,340) und der selektiven Kummulation in den pigmentierten Geweben des Auges (532).

H a u t- und S c h l e i m h a u t n e b e n w i r k u n g e n:

Von seiten der Haut wurden neben Juckreiz, Exanthemen (9,15,109, 183,406), lichen-ruber-artige Hauterscheinungen (9,120,406,530), Speicherungsdermatitiden, Photosensibilisierung (278), auch Haarausfall und Bleichung bzw. Grauerwerden der Haare beobachtet (238,381,407,496) sowie Pigmentverschiebungen der Haut und der Schleimhaut (471,531). Auch akute Porphyrie und Coproporphyrinurie konnte nach der Therapie mit Chloroquin gesehen werden (120).

S a v a g e (406) beobachtete an einem 40 jährigen Mann, der Nivaquin^R in einer täglichen Dosis von 400 mg für etwa 5 Monate wegen einer seit 5 Jahren andauernden Lichtdermatitis einnahm, eine lichenoid Dermatitis. An den Handrücken, Vorderarmen, der Stirn und am Hals fanden sich Papeln und der Patient klagte über Brennen an Händen und Füßen. Auch die Zunge zeigte lichenoid Läsionen.

G r a n i r e r (183) berichtet einen Fall von exfoliativer Dermatitis bei einer an rheumatoider Arthritis erkrankten 58 jährigen Frau, die täglich eine Tablette Aralen^R zu 250 mg. Nach 20 Tagen kam es zum Auftreten eines generalisierten Pruritus, Ödemen, Petechien und einer schuppenden Dermatitis. Unter medikamentöser Therapie und Absetzen des Präparates kam es in 2 Wochen zur Abheilung der Erscheinungen.

Die Pigmentierung im Mund verläuft scharf begrenzt entlang des harten und weichen Gaumens und gleicht einer schwarzblauen Melanose und wurde bereits 1946 von L u t t e r l o h (471) beschrieben.

Nach C a m b e l l könnte es sich um Melanin und Hämosiderin handeln (471). Ich selber habe während meiner Tätigkeit als Assistentin bei einem Kieferchirurgen einmal eine derartige Erscheinung bei einer Patientin, die wegen rheumatoider Arthritis längere Zeit das Präparat Resochin^R einnahm, gesehen.

Pruritus (26,267)

Exantheme: erythematös (267)	exfoliativ (183,267,381)
maculopapulös (267,381)	lichenoid (9,120,267,381,406)
urticariell (267,331)	

Porphyria cutanea tarda (120,267)

Lichtdermatitiden (267,278,331)

Pigmentierungen: der Haut(267,471,531) der Schleimhaut(267,471,531)

Depigmentierung der Haare (9,23,25,26,109,201,238,267,381,407,471)

Haarausfall (201)

IMMUNSUPPRESSIVA

Als Immunsuppressiva fanden bereits eine große Zahl der aus der Therapie der Neoplasmen bekannten Medikamente wie Cytostatica, Antimetabolite, alkylierende Substanzen, Alkaloide sowie das D - Penicillamin Anwendung. Vor allem sind das die Substanzen Mercaptopurin, Azathioprin, Amethopterin, Chlorambucil, Triamcichon, Cyclophosphamid, Triäthylenthioosphoramid und Podophyllinsäurederivate.

D - Penicillamin

1943 wurde von A b r a h a m et al (1) ein allen Penicillinen gemeinsames Hydrolysespaltprodukt, das sie Penicillamin nannten, beschrieben. Die Strukturformel wurde 1949 von C h a i n (92) gefunden. Noch im gleichen Jahr gelang die Synthese der Aminosäure (103).

Bei einem mit Penicillamin behandelten Leberkranken konnte W a l s h (488) 1953 dieses als Ausscheidungsprodukt im Harn nachweisen.

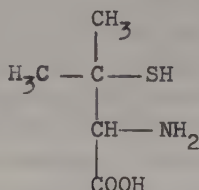
1955 fanden W a c k e r et al (483) bei dem antibiotisch inaktiven D - Penicillamin in der chelierenden Aminothiol-Gruppierung eine Wirkung gegenüber Biometallen.

W a l s h (490) setzte 1956 erstmals D - Penicillamin in der Therapie des Morbus Wilson ein und nützte so die Eigenschaft der Komplexbildung.

C h e m i s c h e u. p h y s i k a l i s c h e E i g e n s c h a f t e n:

Penicillamin ist ein β -Thiovalin oder β,β -Di-methyl-cystein-hydrochlorid (=Dimethylcystein, =D-3-Mercaptovalin =D-Penicillaminhydrochlorid =Penicillamine[®] =Cuprimine[®] =Metalcapase[®] = Trolovol[®]) und somit eine Aminosäure.

Strukturformel:



Summenformel: $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$

Molekulargewicht: 149,2

Die freie Aminosäure ist eine weiße, kristalline und wasserlösliche Substanz.

D-Penicillamin-HCl ist ein weißes, feinkristallines Pulver von charakteristischem Geruch. Es ist löslich in Äthanol und Chloroform, unlöslich in Äther und Benzol. Der Schmelzpunkt liegt bei 177°C . Das Hydrochlorid ist schwach hygroskopisch.

Infolge ihres asymmetrischen C-Atoms ist das Penicillaminmolekül optisch aktiv und kommt daher als Racemat (DL-Penicillamin) sowie in einer D- und L-Form vor. Die DL-Form und insbesondere die L-Form ist toxisch. Aus dem Penicillin wird es in vivo und in vitro durch hydrolytische Spaltung gebildet.

P h a r m a k o l o g i e u n d M e t a b o l i s m u s:

Aufgrund der großen Affinität von Schwermetallen zu Penicillamin besitzt es die Fähigkeit, Komplexe zu bilden (281,483). Die Metallchelatbildung zeigt keine Organspezifität, sondern ist zellubiquitär. Die Ausscheidung der gebundenen, chelierungsfähigen Metalle erfolgt dann vorwiegend im Harn (492); dadurch wird der Blutspiegel gesenkt und die Depots entleert (492). Die Bindungs-

festigkeit der Metalle nimmt in der Reihenfolge Pb, Cd, Zn, Cu, Ni, Hg, Au zu (148,281).

Die biologische Aktivität beruht insbesondere auf ihrer SH-Gruppe (492), die durch die Cyclisierung zum fünfgliedrigen Chelatring stabilisiert wird und so gegenüber oxydativen Einflüssen im Stoffwechselgeschehen sehr resistent ist. Unter Ausnutzung der SH-SS-Austauschreaktion bei der Depolymerisierung von Maktroglobulinen (Polymerisate aus Serumglobulinen mit intermolekularen Disulfidbrücken) spaltet Penicillamin diese S-S Vernetzung zu Umwandlungsprodukten, während die intramolekularen Disulfidbrücken unbeeinflusst bleiben (227). Ebenso geschieht es bei der Umwandlung und Bindes des pathologisch vermehrten Cystins, das schwer löslich ist, in das leichter lösliche Penicillin-Cysteindisulfat und der Chemolyse von Cystinsteinen (254).

Die Ausscheidung erfolgt somit renal hauptsächlich über das im Organismus durch das Cytochromsystem oxydierte und mit Cystin gemischte Disulfid (Dimethylcystin) im Harn, weniger als Penicillamin-Disulfid und kaum als unverändertes Penicillamin. Tierversuche von N i m m i et al (345) zeigten, daß es unter D-Penicillamineinfluß zu einer Anhäufung von löslichem auf Kosten von unlöslichem Kollagens in der Haut kommt. Nach neueren Untersuchungen geschieht dies durch Hemmung der Umwandlung von Tropokollagen in Praekollagen (indirekt) in der Synthese des Kollagens dadurch, daß der Einbau von Aminosäuren durch Blockierung der Quervernetzung beeinflusst wird (6,16 a,b,57,102,345,399,524 a). D-Penicillamin hat die antibiotische Wirkung des Penicillins durch seinen gesprengten β -Lactamringes verloren. Bei der Therapie der Polyarthritiden werden zwei Hypothesen über den Wirkungsmechanismus von Penicillamin diskutiert: die eine über die Zerstörung der Rheumafaktoren im zirkulierenden Blut, und die andere über eine Beeinflussung der Schwermetallbindungen im Organismus.

In vitro gelang es durch Penicillamin den quantitativen Ausfall der Rheumafaktoren im Serum zu beeinflussen.

Bei der Therapie der chronischen Polyarthrititis mit Penicillamin werden ebenfalls die bereits oben erwähnten Wirkungsmechanismen wie Depolymerisierung pathologischer Makroglobuline, Senkung des Serumkupferspiegels und der Einfluß auf den Kollagenstoffwechsel diskutiert.

Die immunsuppressive Wirkung des D-Penicillamin ist im Vergleich zu den Zytostatika im lymphoplasmozytolytischen Effekt geringer, die submesotheliale Proliferation wird jedoch deutlich gehemmt und die Fibrininsudation bleibt bei der D-Penicillamin-Therapie länger bestehen als bei der Zytostatika-Behandlung (336).

K l i n i s c h e A n w e n d u n g :

1. Morbus Wilson: Die hepatocerebrale Degeneration mit ihren Störungen des Kupferstoffwechsels stellte bisher die wichtigste Indikation der Penicillamintherapie dar (182,290,410,450,490).

2. Schwermetallvergiftungen: Kupfer (232); Blei (291,501); Quecksilber (48,50,257,266); Eisen: Berichte über erfolgreiche Behandlung hielten späteren Kontrolluntersuchungen nicht stand (59,313); Gold: D-Penicillamin ist zur Steuerung der Goldtherapie bei P.c.P. ebenso geeignet, wie für die Goldintoxikation. Auf eine etwaige Schädigung der Nieren ist jedoch zu achten (147,172); Cadmium: die durch Penicillamin bedingte erhöhte Ausscheidung im Harn kann zu schweren Nierenschädigungen führen (14); Zink: eine erhöhte Zinkausscheidung konnte bei der Therapie der Cystinurie mit Penicillamin beobachtet werden (58); Magnesium: ob ein Zusammenhang des Magnesium-Stoffwechsels mit der Huntington'schen Chorea (Veitstanz) und deren Behandlung mit Penicillamin besteht, ist noch zu klären (216).

3. Cystinurie: Seit der Einführung von Penicillamin in die Therapie der Cystinurie hat es sich sowohl zur Verminderung der Cystinausscheidung als auch zur Auflösung von Cystinnierensteinen und zur Nachbehandlung von Steinoperationen bewährt (21,66,111,112,113,170,292,317).

4. Cystinosis: In einigen Fällen hat die monatelange Therapie mit D-Penicillamin wahrscheinlich durch Reaktivierung sulfhydrylgruppenhaltiger Fermente zur Besserung des Krankheitsbildes geführt (45,148).
5. Makroglobulinämie Waldenström u. Plasmozytom: Nachdem die in vitro-Versuche Erfolge zeigten, blieben die klinischen Versuche in vivo bisher ohne die erhofften Ergebnisse, möglicherweise aufgrund eines zu niedrigen Wirkspiegels von D-Penicillamin am Wirkungsort (53,128,422).
6. Kälteagglutininkrankheit: D-Penicillamin bewirkt in vitro eine Verminderung von Pathoproteinen (Kryoglobulin), eine Beurteilung der klinischen Untersuchungen ist noch nicht endgültig möglich (244,422).
7. Alopecie: Bisher wurde von einer erfolgreichen Therapie bei einem 2 1/2-jährigen Kind berichtet (245).
8. Morbus Darier: Durch Wirkung von D-Penicillamin auf das Keratin werden die bisherigen Behandlungserfolge erklärt (34).
9. Sklerodermie: Auf den wahrscheinlich indirekten Einfluß des Penicillamins auf die Kollagensynthese (209) wurde bereits hingewiesen; und das ist vermutlich auch bei der Sklerodermie die Wirkung bei dem wahrscheinlich auf einer Verdichtung der Kollagenstruktur beruhendem Krankheitsbild (16 a, 16 b, 345, 524 a).
10. Hyperpigmentierung: Bei einer Langzeitbehandlung mit Phenothiazinpräparaten (Chlorpromazin und verwandte Substanzen) kann es zu einer Hyperpigmentierung der Haut und am Auge kommen. D-Penicillamin wirkt wahrscheinlich indirekt hemmend auf die Melaninproduktion in den Melanocyten, wobei durch Kupferchelierung das kupferhaltige Enzym Tyrosinase inaktiviert wird (178,186).
11. Schizophrenie bzw. der schizophrene Defektzustand: Bei der Anwendung von Penicillamin in der Therapie der durch Phenothiazin erzeugten Hyperpigmentierung Schizophrener kam es dabei zusätzlich zu einem Rückgang psychotischer Symptome. Daraufhin wurde

es mit Erfolg bei dem postschizophrenen Defektzustand zur Beseitigung von Strupor, Nichtansprechbarkeit, Autismus, Verwahrlosung, Initiativverlust und inadäquaten Affekten angewendet. Gleichzeitig geht damit schon in der ersten Behandlungswoche eine Erhöhung der Kupferausscheidung im Urin einher (186,221,343).

12. Chronisch aggressive Hepatitis: L a n g e (294) berichtete, daß die bisherige Entwicklung der Befunde günstige Ergebnisse erwarten läßt.

13. Rheumatische Erkrankungen: Nach Mitteilungen von K o h l h a r d t (268) und M a t h i e s (328) läßt sich bereits erkennen, daß die Therapie mit D-Penicillamin bei der progredient chronischen Polyarthrits sowohl im Frühstadium als auch in weiter fortgeschrittenen Fällen als Basistherapeutikum wirksam ist (180,181,206,243,335,336,528). Vielfach wurde ein Rückgang der Rheumafaktoraktivität unter Penicillamin beobachtet (222,241,335,368,369).

Bei den unter Punkt 5 - 13 besprochenen Krankheitsbildern ist eine Beurteilung der Penicillaminwirkung noch nicht endgültig möglich, da es sich noch um Penicillamin-Therapieversuche handelt.

D o s i e r u n g:

Die Therapie mit D-Penicillamin ist unbedingt mit einschleichender Dosierung zu beginnen.

1. Woche: 1 - 2 Tabl. zu je 0,3 g/Tag

2. Woche: 2 - 3 Tabl. zu je 0,3 g/Tag bis die Volldosis von 3 x 2 Tabl. zu je 0,3 g/Tag erreicht ist. Die Volldosis soll so lange beibehalten werden, bis ein guter therapeutischer Effekt eingetreten ist (etwa 2 Wochen nach Erreichen der Volldosis).

Erhaltungsdosis: 0,6 - 0,9 g = 2 - 3 Tabl. zu je 0,3 g/Tag und individuell.

Nebenwirkungen:

Wie bereits angeführt, ist das L-Isomer des Penicillamin toxisch, ebenso das Racemat, was man erstens auf den sogenannten Antipyridoxineffekt zurückführt, einer Komplexbildung von Pyridoxin (Vitamin B₆) und L-Penicillamin, das dann als Anti-Vitamin B₆ fungiert (280,281). Bei D-Penicillamin wurde dies in weit geringerem Maße beobachtet (242). Zweitens wird nur L-Penicillamin als kompetitiver Antagonist essentieller Aminosäuren bei der Proteinbiosynthese in das Polypeptid Eiweiß eingebaut. Eine eventuelle Epimerisierung von D- in L-Penicillamin im Organismus wird diskutiert, da eine solche bei D- und L-Aminosäuren bekannt ist (403,510).

Die Beurteilung von Nebenwirkungen von Penicillamin erschwert sich durch den zum Teil in der angelsächsischen Literatur nicht getroffenen Unterschied zwischen D- und DL-Penicillamin. Bei der Behandlung des Morbus Wilson blieben die Nebenwirkungen fast vollständig aus (293), wahrscheinlich dominiert wegen der starken Kupferanreicherung im Körper bei dieser Erkrankung die Kupfer-Komplexbildung des D-Penicillamin gegenüber den anderen möglichen Biosynthesen (222,293).

S t e n l i e b (450) und W a l s h e (489) sehen auch eine Beziehung zur bekannten Penicillinallergie (112). Bei der Therapie des Morbus Wilson mit D-Penicillamin sah W a l s h e (491) einen erythematösen Hautausschlag mit Jackson'schem Krampfanfall und zwei vorübergehende Hautausschläge, die jedoch keine Absetzung des Präparates erforderten, sondern in nur einem Fall mit Antihistaminica behandelt werden mußten. G o l d s t e i n et al (182) beobachteten bei der Therapie mit DL-Penicillamin Nausea, maserähnliche Hautausschläge bei Fieber, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Erbrechen und Husten. Auch A d a m s mit Mitarbeitern (3) mußten bei der Therapie ihrer Patientin einen maculopapulösen, erythematösen, schuppigen Ausschlag beobachten bei gleichzeitiger Hypoalbuminämie, Durchfall und Myalgie. 1964 fand S t e r n l i e b (450) unter

33 behandelten Patienten bei 6 Patienten lokale oder generalisierte, erythematöse, maculopapulöse oder urticarielle Ausschläge, gelegentlich pruritisches, teils begleitet von Fieber und Drüsenschwellung bei der Therapie mit DL-Penicillamin, ebenso 1965 (451) Erscheinungen, die einer bullösen Epidermolyse ähnelten. S c h i n d l e r (410) beobachtete bei einer Patientin unter der Therapie mit D-Penicillamin am 8. Tag hohes Fieber, Krämpfe, Bewußtlosigkeit und ein dichtes makulöses Exanthem vor allem am Stamm, bei gleichzeitigem Thrombo- und Leukocytenabfall; unter Prednisolonschutz konnte die Therapie später fortgesetzt werden.

W a l s h e (493) sah bei seinen Patienten während der Therapie, daß der L.E. Zelltest positiv wurde, ebenso der Rose Waa-ler-Test, bei gleichzeitiger Thrombocytopenie fand er Purpura und Hypersplenie; auch urtikarielle Reaktionen und Haemorrhagien der Haut kamen vor. Nausea und Erbrechen konnten durch die Verwendung darmverträglicherer Manteltabletten an Stelle von Gelatinekapseln beseitigt werden. Pyridocinabfall bereitete, so W a l s h e , keine Schwierigkeiten. B e l l e t a l (41) beendete seinen Kontrollversuch über die renale Clearance von Aminosäuren bei der Therapie mit D-Penicillamin eines Morbus Wilson Kranken nach 14 Monaten wegen des Auftretens von Ataxie, Incoordination, Krämpfe, Pigmentierung und Oedeme. Es wurde auch von morbiliformen Hautläsionen (papulös-schorfig, erythematös, lichenoid, bullös, urticariell, ulcerös an mukösen Schleimhäuten) berichtet (101). R i m b e a u d (392) sah bei einer Patientin am 9. Tag der Therapie ein morbiliformes Erythem begleitet von Fieber und bei derselben Patientin nach 3 Jahren bei einer späteren Wiederanwendung des Medikaments eine keratotische, bullöse Epidermolyse.

Bei der Therapie der Schwermetallvergiftungen konnte N i e - m a n n (344) nach 4 Wochen Therapie nur vereinzelte, leichte urtikarielle Hauterscheinungen sehen, die nach Dosisminderung oder Absetzen zurückgingen. S a c h s (400) beobachtete hingegen bei einzelnen Patienten Erbrechen, Durchfälle, ca. 0,5 %

pruritische Urticaria oder Erythema multiforme und Erythema annulare ähnliche Hautausschläge, die von hohem Fieber begleitet waren, sowie ein generalisiertes Angioödem ohne Proteinurie. Alle dermatologischen Komplikationen waren mit Antihistaminica oder durch Medikamentabsetzen leicht zu beherrschen. Bei der Therapie der Golddermatitis erschien am 11. Tag ein generalisierter, erythematös-maculöser Hautausschlag und eine Thrombophlebitis, begleitet von Fieber (121).

Ähnliche Nebenwirkungen wie bei der Therapie des Morbus Wilson und der Schwermetallvergiftungen wurden auch bei der Behandlung der Cystinuria und der Cystinsteine beobachtet. Im einzelnen handelte es sich um Exantheme, Fieber und Abgeschlagenheit eine Woche nach Therapiebeginn (308,309), Kopfschmerzen, Halsweh, erhöhte Temperatur und generalisierte, am 9. Therapietag auftretende, morbiliforme Hautausschläge, die durch Steroide kontrolliert werden konnten und dann eine Fortsetzung der Therapie mit D-Penicillamin erlaubten (112); zwischen dem 5.-10. Therapietag kam es zu vorübergehender Nausea, Erbrechen, Magenkrämpfen, Durchfällen, Fieber und diffusen scharlachähnlichen Erythemen und stark juckender Urtikaria (317); auch bei T h o m a s (463,464) kam es zu generalisiert auftretenden, morbiliformen Hauteruptionen und Fieber. Fieber und Hautausschläge waren neben einer Stomatitis die Hauptnebenwirkungen, die F r i m p t e r (170) beobachtete, ebenso wie C r a w h a l l (113), der auch noch Proteinurie beobachtete. Die Therapie der Sklerodermie zeigte ebenfalls Hautausschläge mit oder ohne Pruritus, Dyspepsie mit oder ohne Anorexie, Fieber, Übelkeit, Proteinurie, auch Geschmacksstörungen werden erwähnt (54).

L a n g e (294) beobachtete bei der Therapie chronisch aggressiver Hepatitis Geschmacksstörungen und ein generalisiertes, juckendes Exanthem, das nach vorübergehendem Absetzen von D-Penicillamin verschwand.

Eine Vitamin-B₆-Mangelerkrankung wurde meist durch eine gleichzeitige Gabe von Pyridoxin verhindert.

Zu bedenken ist, daß viele Organe schon durch ihre primäre Krankheit vorgeschädigt sind.

Bei der Therapie des rheumatischen Formenkreises mit D-Penicillamin wurden im wesentlichen die gleichen Nebenwirkungen beobachtet wie man sie bei den anderen Anwendungsmöglichkeiten des erwähnten Präparates fand (330).

Hauterscheinungen bei der Therapie des Rheumatismus:

Meist traten die Hauterscheinungen in der ersten Behandlungswoche als morbiliformes 9-Tage-Exanthem (101,112,309,317,410,463,464) auf. Es zeigten sich auch Ähnlichkeit mit der Penicillinallergie (21,464). Durch Dosisreduzierung oder Absetzen konnten sie meist beherrscht werden; Antihistaminica und Steroide bringen sie ebenfalls zum Abklingen. Eine Wiederaufnahme der Therapie kann mit einschleichender Dosierung meist erneut erfolgen. Sie können ohne oder von Fieber begleitet sein.

Schindler (410) berichtet von einer 17 1/2 jährigen, an Morbus Wilson erkrankten Patientin, bei der am 8.Tag der Therapie mit 2 x 250 mg D-Penicillamin täglich hohes Fieber, Krämpfe, Bewußtlosigkeit und ein dichtes makulöses Exanthem vor allem am Stamm bei gleichzeitigem Leukocyten- und Thrombocytenabfall auftraten. Nach sofortigem Absetzen des Präparates und einer Steroidtherapie konnte nach 10 Tagen die D-Penicillamintherapie mit einschleichender Dosis ohne weitere Zwischenfälle fortgesetzt werden.

Hautblutungen wurden bei höheren Dosen von 2 g/Tag (450) beobachtet und Blasenbildungen der Haut bei einer Dosis von 6 g/Tag.

Erytheme:	lokalisiert	-	generalisiert
	multiform		
	annulär		

Exantheme:	morbiliform (101,317,463,464)		
	makulo-papulös (3,101,121,243,410,450)		
	urtikariell (101,450) mit oder ohne Juckreiz		
	lichenoid (101)		

Pruritus (54)

Urtikaria (206,317,344,400,493)

Purpura (493)

bullöse Epidermolyse (3,392,451)

Pigmentierung (41)

Oedeme (41,180)

Thrombophlebitis (121)

Stomatitis (101,170)

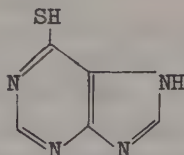
Geschmacksstörungen (170,222,449)

Für die Geschmacksstörungen wurde ein verminderter Cäru-
loplasminspiegel im Blut verantwortlich gemacht, da diese
sich nach Gabe von Kupfersulfat besserten (222,449).

Mercaptopurin

C h e m i e: Mercaptopurin wurde in den amerikanischen Wellcome-Forschungslaboratorien von E l i o n und seinen Mitarbeitern 1951 entdeckt und wurde 1953 von B u r c h e - n a l und Mitarbeitern (81,82) zum ersten Mal klinisch erprobt.

Strukturformel:



Mercaptopurin=6-Mercaptopurin=6 MP=6 Purin-thiol=6 Purine-6-thiol=Puri-nethol[®]=Leukerin[®]=Mercapurin[®]

Summenformel: $C_5H_4N_4S$

Molekulargewicht: 152,19

Als Monohydrat bildet es gelbe Kristalle, die bei 140°C anhydrieren und bei 313-314°C dekomensieren. Löslich ist es in kochendem Wasser und alkalischen Salzen.

6MP ist den Purinen Adenin und Hypoxanthin chemisch verwandt.

P h a r m a k o l o g i e u n d M e t a b o l i s m u s:

Mercaptopurin ist ein Antimetabolit und Purin-Antagonist. Die Purinbase Adenin ist ein 6-Aminopurin und Hypoxanthin ist 6-Oxopurin. 6-Mercaptopurin hat eine --SH-Gruppe in C₆ an Stelle einer NH₂-Gruppe des Adenins. Es ist also ein Antagonist von Adenin und Hypoxanthin und kann diesen kompetitiv in der Nukleinsäure-Biosynthese verdrängen, nicht jedoch die Folsäure. Es blockiert vor allem die Umwandlung von Inosin zu Adenylsäure (202). Dadurch wird die Nukleinsäuresynthese

in mehreren Stufen des intrazellulären, intermediären Nucleotidstoffwechsels gestört.

Im Organismus wird 6-MP in das Ribonucleotid übergeführt, welches wahrscheinlich erst die wirksame Form ist. Eine sichere Aussage über die Zusammenhänge ist noch nicht möglich.

Es wird im Körper zu 6-Thioharnsäure (6-mercapto-2,8-purinediol) metabolisiert.

6-MP hemmt bei Mäusen eine ganze Reihe experimenteller Tumoren und Leukämien in ihrem Wachstum (140,228).

Untersuchungen von Levin (298) zeigten, daß Hauttransplantate meist abrupt nach Absetzen von 6MP abgestoßen wurden; bereits in früheren Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß die Antikörperbildung sowohl gegen tierisches Eiweiß als auch gegen Bakterien gehemmt wird (230,426,427).

Klinische Anwendung:

Hauptindikation sind alle Formen der akuten Leukämie, wobei Kinder im allgemeinen besser auf die Behandlung ansprechen als Erwachsene (46,75,82,352,529). Bei der chronischen, myeloischen Leukämie können Remissionen in manchen Fällen erzielt werden. Beim Chorionkarzinom hat es sich bewährt (16). Andere Malignome sprechen nicht auf die Therapie mit 6MP an. Auch bei anderen Leukämien und der Lymphogranulomatose ist das Präparat wirkungslos.

In die Therapie der Kollagenerkrankungen wurde es von Dameshek und Schwartz (118) 1960 eingeführt.

Dosierung:

Antineoplastische Therapie: 2-3 mg/kg/die p.o. (bei Erwachsenen ca. 100-200/mg
bei Kindern von 5 Jahren ca. 50/mg)

Dauertherapie: 1,5-2,0 mg/kg/die

bei der chron. Polyarthrititis: Initialdosis: 2 mg/kg/die

Langzeitdosis: 0,5-1 mg/kg/die
(50-400 mg/die)

Auch hier ist eine strenge Überwachung der Leukocytenzahl im Blut während der Behandlung dringend erforderlich. Eine individuelle und stets vorsichtige Dosierung ist angeraten. Vorsicht bei Nierenkranken.

Nebenwirkungen:

Eine Aplasie des Knochenmarks mit einer Granulocytopenie und Thrombopenie kann vorkommen, kann jedoch durch vorsichtige Dosierung meist gering gehalten werden. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle können gelegentlich beobachtet werden (175,306,307).

Von Lorenzen und Viedebæk (307) werden 2 tödliche Pancytopenien und eine Sepsis bei einem Fall von p.c.P. und einem Asthmatiker berichtet. Sie waren jedoch alle vorher lange mit Cortisone behandelt worden.

Es wurden noch mehrere Todesfälle bei der Therapie mit 6MP bei anderen Anwendungsgebieten als bei Rheuma berichtet.

Haut- und Schleimhautnebenwirkungen:

Gelegentlich werden urtikariaähnliche Exantheme beobachtet (37). Stomatitis und Läsionen der Mundschleimhaut sind sehr selten (80,175).

Exanthem (37)

Stomatitis (80,175)

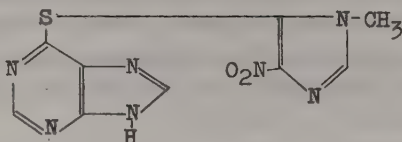
Azathioprin

Azathioprin wurde 1962 von H i t c h i n g s (229) in USA synthetisiert.

C h e m i s c h e E i g e n s c h a f t e n:

Azathioprin ist ein heterocyclisches Mercaptopurinderivat, in dem ein substituierter Imidiazolring an die Stelle des Wasserstoffs der Sulfhydrylgruppe tritt.

Strukturformel:



Azathioprin = 6-(1-Methyl-4-nitro-imidiazol-5-yl-thio)-
purin = 6-(4-Nitro-1-methyl-imidazolyl-(5)-mercapto)-purin
=Imuran[®] =Inuran[®] =Imurek[®] =Imurel[®]

Summenformel: $C_9H_7N_7O_2S$

P h a r m a k o l o g i e u n d M e t a b o l i s m u s:

Azathioprin ist ein Antimetabolit.

In vitro wird Azathioprin durch Sulfhydrylverbindungen und stark alkalische Substanzen gespalten und in 6-Mercaptopurin überführt (139). Daß auch in vivo aus Azathioprin 6-Mercaptopurin abgespalten wird, ergaben Stoffwechseluntersuchungen bei der Maus (140), dem Hund und beim Menschen (139). Beim Menschen wird 6-Mercaptopurin weiter abgebaut zu verschiedenen, oxydierten und methylierten Derivaten, unter ihnen die hauptsächlich im Harn ausgeschiedene Verbindung Thioharnsäure und anorganische Sulfate, jedoch nicht soweit abgebaut bei der Maus

und dem Hund. Nach neueren Untersuchungen wird Azathioprin beim Meerschweinchen jedoch durch Bildung von Aldehydoxydase reduziert und unwirksam gemacht, teilweise auch beim Kaninchen, was die unterschiedlichen Ergebnisse bei Tierexperimenten erklärt. Von Individuum zu Individuum variieren also die Verhältnisse der verschiedenen Metabolite in Abhängigkeit von den relativen Mengen der verfügbaren Abbaufemente (139). Acht Stunden nach einer oralen Gabe von Azathioprin findet sich nur wenig oder gar keine unveränderte Substanz oder 6-MP im Urin (139); obwohl Azathioprin hauptsächlich in Form metabolischer Abbauprodukte ausgeschieden wird, werden auch geringe Mengen unveränderter Substanz und 6-MP durch die Niere eliminiert, was die biologische Wirksamkeit und auch die Toxizität bei anurischen Patienten bis zur doppelten Norm erhöhen kann (139). Etwa 50% des Azathioprin werden binnen 24 Stunden ausgeschieden und zwar bis zu 2,2% der Dosis in unveränderter Form, 1,3-2,4% als 6-MP, 8,7%-21,4% als Thioharnsäure und ca. 20% als Sulfat (139).

Die Plasmakonzentrationen von Azathioprin und 6-MP liegen sehr niedrig, da sie nur eine mäßige Bindung an Plasmaproteine von ca. 30% zeigen; die Konzentrationen sind in Leber und im Gebebe etwas höher und in Nieren, Milz, Lunge und Muskel etwa gleich oder niedriger als die Plasmakonzentration; im Gehirn fanden sich ebenfalls nur sehr geringe Mengen. Aus diesem Grunde und wegen der zahlreichen, rasch auftretenden schwefelhaltigen Metabolite konnten die Plasmakonzentrationen dieser Substanzen nicht genau bestimmt werden, was jedoch auch kaum zu einer Aussage über die therapeutische Wirksamkeit und Toxizität beitragen würde (139). Die Wirksamkeit von Azathioprin wird jedoch bestimmt von seiner Umwandlung in 6-MP und von der Weiterumwandlung von 6-MP in seine wirksame Form, das Ribonucleotid Thioinosinsäure, dessen Konzentration im Gewebe nun seinerseits die Toxizität gegenüber den sich schnell teilenden Zellen bestimmt (139). Eine Messung dieser sehr niedrigen Konzentrationen des Nucleotids im Gewebe war auch hier bis heute noch

nicht möglich (139). Für die Umwandlung von 6-MP ist das Ferment Inosinat-Pyrophosphorylase verantwortlich. Die Wirkung des Präparates setzt nach ca. 2-4 Tagen ein und erreicht nach etwa 10 Tagen ihren Höhepunkt, nach dem Absetzen hält die Wirkung noch einige Tage an (139). Lange nachdem die Substanz und ihre Metaboliten aus dem Kreislauf verschwunden sind, wirkt noch der toxische Einfluß der Thioinosinsäure auf die Zellteilung fort (139).

Azathioprin zeigte einen starken immunsuppressiven Effekt in den verschiedenen pharmakologischen Prüfungen.

K l i n i s c h e A n w e n d u n g :

Azathioprin wurde mit Erfolg angewendet bei allen, sogenannten Autoimmunkrankheiten (auto-aggressive Krankheiten, Erkrankungen durch Auto-Sensibilisierung) wie bei autoimmunhämolytischen Anämien (288,307), bei chronisch-idiopathischer thrombocytopenischer Purpura (Werlhof) (459), bei subakuter und chronischer Thyreoiditis (390), sowie bei Colitis ulcerosa (51), bei chronisch-aggressiver, insbesondere lupoider Hepatitis (13,147,153,188,339,373,398,461,487); chronischer lupoider Nephrose, besonders bei korticoidresistentem nephrotischem Syndrom (4,265,333,351,435,502); weitere erfolgreiche klinische Anwendung bei vielen Kollagenosen, wie Lupus erythematodes disseminatus (20,174), Pemphigus vulgaris (223a,372a), Periarteriitis nodosa (367a), Dermatomyositis (390), Myasthenia gravis (u.a. Morbus Behcet) (152,177,394) und nicht zuletzt bei der progressiven, chronischen Polyarthritits (P.c.P) und ihren speziellen Syndromen (123,190,334,367).

Allgemein fand man, daß Azathioprin zur Dosisreduzierung von Kortikosteroiden oder sogar Absetzen geeignet ist.

Therapieerfolge setzen meist erst nach ca. 3-4 Wochen ein. Nach allen Organtransplantationen ist die Therapie mit Azathioprin angezeigt.

D o s i e r u n g:

Bei Autoimmunkrankheiten: 1,5 - 3 mg/kg Körpergewicht täglich

Langzeitbehandlung: 100 mg täglich

Bei Rheumatismus:

Langzeitbehandlung: 100 -250 mg täglich oral

Kombinierte Behandlung mit niedrigen Steroiddosen verstärkt und beschleunigt die Azapropazon-Wirkung (51). Weiters sollte beachtet werden, daß auch Röntgenbestrahlung oder andere zusätzlich verwendete Präparate die toxische Wirkung verstärken können.

Die Einstellung auf das Präparat soll unter klinischer Kontrolle des Blutbildes erfolgen und auch spätere in mehrwöchigem Abstand durchzuführende Kontrolluntersuchungen sind notwendig (188), denn wenn die Leukocytenzahl unter 3000 absinkt, muß die Dosierung gesenkt werden. Die Leukocyten-depressionen sind dosisabhängig (334). Auch Knochenmarkskontrollen sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden (334). Eine individuelle Dosierung ist anzustreben.

Für die Zeit der Azathioprin - Behandlung und bis zu sechs Monaten danach ist für beide Geschlechter Kontrazeption zu empfehlen.

Bei Niereninsuffizienz ist die Dosis entsprechend der Clearanceeinschränkung zu vermindern.

Nebenwirkungen:

Allen Cytostatica gemeinsam ist die Herabsetzung der Infektabwehr durch Schädigung des lympho-plasmacellulären Systems als Nebenwirkung und die depressive Wirkung auf das Knochenmark.

Bei der Therapie verschiedenster Fälle von Autoaggressionskrankheiten (Lupus erythematoses disseminatus, nephrotisches Syndrom, Thyreoiditis, Dermatomyositis, rheumatischer Polyomyalgie, primäre biliäre Cirrhosen, lupoide Hepatitis, primär-chronische Polyarthritiden) sahen R h o m b e r g und S i e g e n t h a l e r (390) nur bei höherer Dosierung eine Hemmung der Leukopoese, Anorexie, Übelkeit und Schleimhautveränderungen. Schon L o r e n z e n und V i d e b a c k (307) beobachteten 1965 bei der Therapie von verschiedenen Kollagenerkrankungen (rheumatoide Arthritis, Leukopenie, Thyreoiditis, systematischen Lupus erythematoses, Polyarteriitis) und bei zwei Fällen von primär autoimmunhämolytischer Anämie und einem Asthma bronchiale an einem Drittel der Patienten Übelkeit und Erbrechen und in der Regel einen vorübergehenden Hämoglobinabfall. Die Hälfte litt an vorübergehender Leukocytopenie und Thrombocytopenie. 2 Patienten starben während der Behandlung an schwerer Pancytopenie und Sepsis. Bei einem mit Cortikosteroiden vorbehandelten Rheumapatienten kam es zu einer überaus raschen, innerhalb einiger Wochen sich entwickelnder Pancytopenie.

Auch G e r h a r t z und W e i s e (174) fanden bei ihren Patienten in der Therapie mit Azathioprin bei nicht neoplastischen Erkrankungen (erworbene hämolytische Anämien, Immunthrombocytopenie, Kälteagglutininernerkrankung, Erythematoses visceralis, chron. Nephritis mit nephrotischem Syndrom, primär chronischer Polyarthritis, chronische Hepatitis, Lebercirrhose) anfangs eine Leukopenie, die eine Dosisreduzierung erforderte. Dabei waren die Leukocyten stärker vermindert als die Granulocyten und zugleich sanken auch die Erythro-

cyten und Thrombocyten leicht ab. Gelegentlich kam es auch zu Appetitlosigkeit und Übelkeit, auch zu einer flüchtigen Dermatitis und bei Frauen eine Störung des Menstruations-cyclus.

B a r n i k o l und V o r l ä n d e r (20) sahen die gleichen, geringfügigen Nebenwirkungen, jedoch auch keine Pancytopenie. Bei einem ihrer Patienten ihres vielfältigen Krankenguts der Kollagenosen kam es in der zweiten Behandlungswoche zu einer stark schmerzenden Stomatitis, die jedoch durch lokale symptomatische Behandlung und Dosisreduzierung innerhalb einer Woche abklang.

Dieselben Erfahrungen konnte auch M i c h o t (334) berichten, der verschiedene Kollagenkrankheiten behandelte; er forderte zur Vermeidung von irreversiblen, fatalen Panmyelopathien regelmäßige Knochenmarksuntersuchungen.

K l u t h e (265) beobachtete bei der Therapie glomerulärer Nierenerkrankungen mit Azathioprin nur vereinzelt Magen-Darm-Beschwerden, sowie eine leichte Leukopenie.

Bei 7 Patienten von C a p r i l l i (89) zeigte ein Patient leichte Störungen, wie Anorexie, Leukopenie, Anämie und Leberfunktionsstörungen.

Untersuchungen konnten noch keinen sicheren Beweis für eine Chromosomenschädigung durch Azathioprin erbringen (138,246, 367). Es gibt jedoch Berichte, in denen nach Nierentransplantationen und einer anschließenden Dauertherapie mit Azathioprin Schwangerschaft mit Entbindung gesunder Kinder erfolgte (55,177,255).

In der Therapie des Rheumatismus wurde Azathioprin 1967 von E n d e r l i n und G r o s s (143) als einer der ersten bei 6 Patienten angewendet. Bei einem Patienten kam es zu Anorexie und Nausea.

G r o s s, E n d e r l i n und F e h r (190) verwendeten das Azathioprin nach einer Stoßtherapie mit Amethopterin bei 35 Patienten und mußten 2mal Hautallergien, 4mal Stomatitiden, 4mal Leukocyten Depressionen, 6mal Nausea und 4mal Unverträglichkeitserscheinungen bei oraler Gabe von Seiten des Magen-Darm-Traktes feststellen.

Auch V o r l ä n d e r (482) fand nur geringe Nebenwirkungen wie vorübergehende, schnell reversible Leukocytensenkungen und Gastritis mit Übelkeit und Brechreiz.

M a t h i e s (326) fand durch seine Ergebnisse die Resultate von B a r n i k o l und V o r l ä n d e r (20) im allgemeinen bestätigt.

D e i c h e r und F r i c k e (123) hatten unter ihren 8 Patienten mit Tagesdosen von 200 mg einmal Neusea und Erbrechen und eine Leukopenie mit Anämie.

Weiters gab T h u m b (466) Azathioprin bei 10 Patienten in täglichen Dosen von 100-200 mg, insgesamt bis zu 8-40 g während 3-9 Monaten und mußte wegen Erbrechen bei 2 Patienten vorzeitig absetzen. Bei 3 Patienten mußte wegen gastro-intestinalen Beschwerden die Dosis reduziert werden.

M a s o n (321) mußte bei seinem Doppelblindversuch mit 25 Patienten die Therapie bei einem wegen Leukopenie nach 13 Monaten, bei einem wegen vorübergehenden, makrocytischen Blutbilds und bei einem Patienten mit beiden Nebenwirkungen nach 15 Monaten und bei einem vierten Patienten auch nach 15 Monaten Therapie diese wegen einen maculopapulären Hautausschlag abbrechen.

H a u t- und S c h l e i m h a u t n e b e n w i r k u n g e n:

Sie sind im allgemeinen sehr selten. Exantheme von maculopapulärer Natur können auftreten (321).

Exantheme (321)

Pruritus

Stomatitiden (20,190)

Soor

Alopecie (telogen) (272)

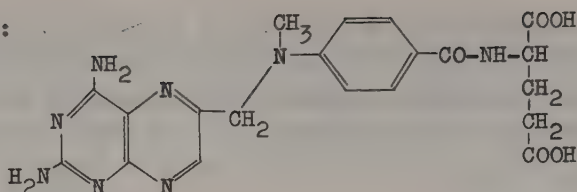
Störungen der Nägel

Amethopterin

C h e m i s c h e und p h y s i k a l i s c h e Eigenschaften:

Amethopterin ist ein Antimetabolit der zur Gruppe der Folsäureantagonisten gehört. Es wurde 1949 von S e e g e r und Mitarbeiter (429) in den American Cyanamid Laboratories zum ersten Mal synthetisiert. Eine Vorstufe in der Entwicklung war Aminopterin.

Strukturformel:



N-[4-[-Methyl-(2,4-diamino-pteridyl-(6)-methyl)-amino]-benzoyl]-
-glutaminsäure = 2,4-Diamino-10-methyl-pteroyl-glutaminsäure =
4-Amino-N¹⁰-methyl-pteroylglutaminsäure = A-methopterin = Ame-
thopterin = Methopterin = Methotrexat[®]

Summenformel: C₂₀H₂₂N₈O₅

Molekulargewicht: 454,46

Gelbe Kristalle in verdünnter HCl, die sich bei 185 - 204° C
in einem auf 160° C vorgewärmten Bad zersetzen. Löslich in
alkalischen Lösungen mit Zersetzung.

Pharmakologie und Metabolismus:

Amethopterin hemmt im intermediären Stoffwechsel das Zellwachstum, indem es die Umwandlung von Folsäure in Folinsäure verhindert (383). Daneben hebt es auch die Wirkung der Folinsäure bei der Nukleinsynthese durch Blockierung ihrer weiteren Verwendung, wahrscheinlich durch kompetitive Hemmung (Substratkonkurrenz) auf. Durch Amethopterin wird spezifisch die Dihydrofolsäureereduktase gehemmt (383), die bei der in zwei Stufen verlaufenden Hydrierung der Folsäure zur Dihydrofolsäure und Tetrahydrofolsäure beteiligt ist. Dadurch wird die Bildung von Tetrahydrofolsäure vermindert und auch aller nachfolgenden Stoffwechselprodukte und damit die Methylierung von Purinen, Pyrimiden und Aminosäuren, die für die Purinsynthese und somit letztlich zur Syn-

these der DNS im Organismus benötigt werden (202). Durch Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß die Bindung von Amethopterin an die Folsäure fester ist als die an das natürliche Coenzym (500).

Nach T u r k und S t o n e (472) liegt der Angriffspunkt der Antimetaboliten bei Autoimmunisationsprozessen und bei Immunreaktionen in der Umwandlung von Lymphocyten in Immuncyten.

Amethopterin und andere Folsäureantagonisten lösen die gleichen Symptome wie Folsäuremangel aus. Der durch Amethopterin bedingte Folsäuremangel kann durch das hochwirksame Antidot, der physiologisch aktiven Form der Folsäure, nämlich der Folinssäure (=Citrovorumfaktor=Leukoverin), die an verschiedenen Stellen der Nucleinsäure-Biosynthese beteiligt ist, augenblicklich aufgehoben werden (495c).

Folsäure vermag den Amethopterin-Effekt nicht aufzuheben, da es nicht der biologisch aktive Faktor ist (105,106,107) !

Nach oraler Gabe kann Amethopterin nach ca.30 Minuten im Blut nachgewiesen werden, da es rasch aus dem Verdauungstrakt resorbiert wird. Jedoch können im Gewebe nur sehr kleine Mengen gebunden werden. Geringe Mengen davon sind im Liquor nachweisbar. Hauptsächlich diffundiert Amethopterin im Körper in die extrazelluläre Flüssigkeit. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Niere. 85-100% der oralen Dosis werden unverändert innerhalb von 12 Stunden über die Niere eliminiert. Der Rest wird in den folgenden 12 Stunden ausgeschieden (79,167, 511).

Nach intravenöser Application kommt es sehr rasch zur Ausscheidung. Bereits in der ersten Stunde nach der Injektion können durchschnittlich 43 % der Dosis im Harn nachgewiesen werden. Der größte Teil wird noch vor Ablauf von 6 Stunden ausgeschieden.

Klinische Anwendung:

Aminopterin wird besonders zur Behandlung akuter Leukämien im Kindesalter herangezogen (223). Bei Erwachsenen ist die Wirkung vermindert und am wenigsten ausgeprägt bei chronischen Leukämien.

Beim Chorionepitheliom und bei Cervix- und Uterus-Carcinomen und Tumoren im Beckenbereich konnten Erfolge erzielt werden (68,207,276,473).

Malignome im Kiefer-Gesichts-Nacken-Bereich (Kopf, Kiefer, Hirn, Nacken) wurden ebenfalls zum Teil mit Erfolg einer Amethopterin-Therapie unterzogen (86,346,457,458).

Es dient auch zur Verhinderung von Immunreaktionen nach Transplantationen. Auch bei Basalzellenepitheliomen und bei der Mycosis fungoides wurden Remissionen erzielt (63,296,299).

Bei Psoriasis, auch insbesondere bei der Arthropathia psoriatica, lassen sich mit Amethopterin gute Erfolge erzielen (299, 342a, 346a, 379, 380, 384, 385, 495a, 495b, 495c).

Amethopterin hat auch in der Therapie der rheumatoiden Arthritis Eingang gefunden, in die es durch O' B r i e n 1962 eingeführt wurde (37,143,158,258,349,439).

Es wird auch in Kombination mit anderen Cytostatika (Immunsuppressiva) angewendet.

Dosierung:

Es empfiehlt sich vorsichtig und individuell zu dosieren. Blutbild und Knochenmarkskontrollen sind unbedingt erforderlich.

Es kann oral, i.v., i.a., i.m., und intrathekal verabreicht werden.

In der Tumorthherapie: 0,05 - 0,15 mg/Tag p.o.

0,07 - 0,05 mg/kg i.v. in 7-10 täglichen
Abständen

0,1 - 0,5 mg/kg intrathekal

Bei der chronischen Polyarthrit: Initialdosis: 25 - 50 mg/Woche
Langzeitdosis: 2,5 - 5,0 mg/
Tag (25 - 50 mg/wöchentlich).

Bei Niereninsuffizienz ist wegen Kumulationsgefahr Vorsicht geboten, ebenso bei Leberschäden.

Nebenwirkungen:

Panmyelophthase ist die Folge der starken Knochenmarksdepressionen durch Amethopterin (106). Durch Bluttransfusionen kann man den bei langdauernder Behandlung auftretenden, toxischen Nebenwirkungen wie aplastischer Anämie und hämorrhagischer Diathese entgegenwirken. Regelmäßige Kontrollen auf Anzeichen von gastrointestinalen Ulcera oder Blutungen sind angebracht. Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfälle und hepatitische Fibrose (Zirrhose) können als Nebenwirkungen vorkommen (106,143,158,190,258,382,383,495a). Auch besteht unter der Amethopterintherapie eine erhöhte Infektionsgefahr (158,390).

Haut- und Schleimhautnebenwirkungen:

Erste Anzeichen einer toxischen Schädigung sind anfänglich oft kleine Schleimhautulcerationen und ulcerative Veränderungen der Mundschleimhaut, die zu einer regelrechten Stomatitis, auch zu einer Stomatitis aphthosa, werden können (27,43,158,217,258,531). Fast immer war der Höhepunkt der Stomatitis gleichzeitig der tiefste Leuko- und Thrombocytenzahlstand (217). Auch Haarausfall konnte beobachtet werden, war jedoch meist reversibel und vor allem dystrophischer Natur (175,258,272,382).

Aphten (382,383)

Soor (190)

Stomatitis (27,106,143,175,217,258,382)

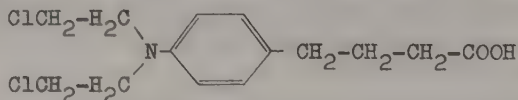
Alopecie (175,258,382)

Chlorambucil

C h e m i s c h e u n d p h y s i k a l i s c h e E i g e n s c h a f t e n:

Chlorambucil ist ein Stickstofflost-Derivat und gehört als solches zu den alkylierenden Substanzen. Es wurde von E v e r e t t, R o b e r t s u n d R o s s 1953 entdeckt (146).

Strukturformel:



4-[4- Bis-(2-chlor-äthyl)-amino]-phenyl-buttersäure=p-(Di-2-chlor-äthylamino) phenylbuttersäure =Chlorambucil
=Chloraminophene[®] =Leukeran[®] =Leukeran[®] =Linfolysin[®]

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_2$

Molekulargewicht: 304,23

Abgeflachte Kristallnadeln, die bei 64-66° C schmelzen und in Äther und in Chloraminophen löslich sind.

P h a r m a k o l o g i e u n d M e t a b o l i s m u s:

Das Präparat besitzt die pharmakologischen Eigenschaften der Stickstofflostverbindungen und hat, relativ gesehen, eine ausgesprochen selektive Wirkung auf das lymphatische Gewebe und die Lymphocytopoese. Es findet daher vor allen Dingen Anwendung in der Therapie der lymphatischen Leukämie. E l s o n u n d Mitarbeiter (141) fanden, daß Chlorambucil Zellen, die unmittelbar von der Teilung standen oder sich in der Mitose befanden, schädigte. Reife Lymphocyten werden ebenfalls geschädigt. H a d d o w (204) stellte fest, daß Chlorambucil eine starke, wachstumshemmende Wirkung auf transplantierte Sarkome bei Rat-

ten hatte. Chlorambucil wird aus dem Darm in konstanter Weise resorbiert und kann daher peroral gegeben werden.

D o s i e r u n g:

In der Therapie von Neoplasien: 0,09-0,25 mg/kg/die p.o.
3-6 Wochen lang;

Dauertherapie: 0,03-0,1 mg/kg/die p.o.

In der Rheumatherapie: 0,1-0,2 mg/kg/die p.o. (4-15 mg/die)
bis 35 mg;

Langzeitdosis: 100 mg/Monat

K l i n i s c h e A n w e n d u n g:

Es findet vor allem Anwendung bei der Therapie maligner Lymphome, insbesondere bei der chronischen lymphatischen Leukämie, weiters bei Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin), follikulären Lymphom, lymphatischem Lymphom, Lymphosarkom, Retikulumzellsarkom, Waldenström'schen Makroglobulinämie (29, 149, 171, 517, 518) und bei Mamma- und Ovarialkarzinomen (78, 162, 322). Für die Therapie des Rheumatismus wurde es zum ersten Mal von d e S e z e angewendet (433).

N e b e n w i r k u n g e n:

Die Nebenwirkungen sind der Zugehörigkeit gemäß, ähnlich wie bei Stickstofflost. Das Blutbild und der Hämoglobinspiegel müssen ständig kontrolliert werden. Bei längerer Behandlung tritt gewöhnlich eine langsam fortschreitende Leukopenie auf, die vor allem die Zahl der Neutrophilen betrifft. Nach Absetzen des Präperates kann die Leukocytenzahl noch bis 10 Tagen danach weiter abfallen. Bei Verabreichung hoher Dosen (ca. 6,5 mg/kg Körpergewicht) besteht die Gefahr irreversibler Knochenmarkschäden. Nach einer Bestrahlung oder Chemotherapie darf das Präparat nicht eher als 4 Wochen danach gegeben werden.

Übelkeit und Erbrechen können häufig beobachtet werden, jedoch schafft eine Reduzierung der Dosis oft eine Besserung der Beschwerden. Im Zuge einer Chlorambuciltherapie kommt es häufig zu Infektionen bronchopulmonaler oder grippaler Form die sogar den Tod der Patienten zur Folge haben können (127,253,388,433). Auch von Hepatitis, Urämie, Septicämie und Sinusitis wurde berichtet (127,386,387,388,433).

H a u t- u n d S c h l e i m h a u t n e b e n w i r k u n g e n :

Eine besonders häufig auftretende Infektion ist der Zoster (10-30%), jedoch meistens nicht generalisiert (253,386,387,388,433,462). Weiters kommt es zu Pilzinfektionen im Bereich der Mundhöhle in Form von Candidiasis oder Mykosen (253,386,387,388,433). Gelegentlich wurde ein partieller und diffuser Haar- ausfall beobachtet (386,387,388,465,466). R e n i e r konnte auch noch schuppende Erytheme, Ekzeme, Pruritus und Wiederauf- flackern von Psooriasis beobachten (386,387,388,433). Von einigen Autoren konnte auch ein toxisches Exanthem gesehen werden (465, 466). Das Präparat ist auch als auslösender Faktor für ein Lyell- Syndrom bekannt (132,531).

Zoster (253,386,387,433,362)

Exanthem (386,465,466)

Erythem (387,388)

Ekzeme (387)

Pruritus (388)

Alopecia diffusa (386,387,388,465,466)

Nagelgeschwür (387)

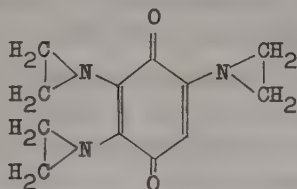
Soor (253,386,388,433)

Triamcichon

C h e m i s c h e E i g e n s c h a f t e n:

In den Farbwerken Bayer wurde die Gruppe der Benzochinon-Äthylenimin-Verbindungen erarbeitet.

Strukturformel:



2.3.5-Tris-äthylenimino-p-benzochinon-(1,4) =Triamcichon=
Triaziquon =Triaziquonum = Trenimon[®]

Summenformel: $C_{12}H_{13}N_3O_2$

Triamcichon ist als Äthylenimino-chinonderivat ein phosphor-freies Äthylenimin.

P h a r m a k o l o g i e u n d M e t a b o l i s m u s:

Triamcichon gehört zu den alkylierenden Substanzen. Durch die Kombination der Wirkung der Äthyleniminringe mit den zytostatischen Effekten des Chinons wurde eine polyfunktionelle Substanz von besonders starker Wirkung gewonnen. Das Triamcichon zählt heute zu den am stärksten wirksamen Zytostatika; es wirkt bereits in kleinsten Mengen sehr schnell. In vitro bewirkte es bereits in einer Verdünnung von eins zu einer Milliarde Veränderungen in den Nucleolen menschlicher Krebszellen.

Triamcichon braucht im Organismus nicht um- oder abgebaut zu werden um zur Wirkung zu kommen, und zeigt deshalb eine sehr

schnelle und intensive Wirkung in der klinischen Behandlung. Noch mit sehr kleinen Konzentrationen kann eine Glykolysehemmung der Tumorzellen erreicht werden. Der Stoffwechsel normal wachsender Gewebe wird erst durch viel größere Konzentrationen beeinträchtigt. Als Ursache für die durch alle Äthylenimino-benzochinon-Derivaten bewirkte Glykolysehemmung kommt die Veränderung im DPN-Stoffwechsel mit einer Erniedrigung des DPN (=Diphosphopyridinnukleotid) in Frage. Als Folge davon kommt es zur Erniedrigung des ATP (=Adenosintriphosphat) (315).

Auch unabhängig von der Beeinflussung des Energiestoffwechsels gibt es Versuche, die zeigen, daß vielleicht durch direkten Einfluß auf die Nukleinsäuren das Wachstum der Tumorzellen durch Triaziquon gehemmt wird.

Jedoch ist auch hier der genaue Wirkungsmechanismus noch nicht völlig geklärt.

In vitro hemmt es die Transplantierbarkeit von Sarkomen (304).

K l i n i s c h e A n w e n d u n g :

Sowohl bei Hämoblastosen (Polycythaemia vera rubra Vaquez-Osler, chronisch-myeloische Leukämie, chronisch-lymphatische Leukämie, Myeloblastenanämie) als auch bei Retikulosen (Lymphogranulomatose, Retothelsarkomatose, Leukosarkomatose, Plasmocytom, -multiples Myelom, großfollikuläres Lymphoblastom Brill-Symmers) kann das Präperat angewendet werden.

Ebenfalls ist es zur Rezitiv- und Metastasenprophylaxe vor und nach Operationen geeignet, zudem bei inoperablen und strahlenresistenten Sarkomen und Karzinomen, besonders bei Ovarial- und Mamma-carzinomen. Lokale Anwendung findet es bei karzinomatösen Pleura- und Peritonealergüssen.

Die Behandlung muß unter ständiger Kontrolle des gesamten Blutbildes erfolgen.

In die Therapie des Rheumatismus wurde es als Kombinations-therapie mit Proresid^R durch C h l u d und Mitarbeiter 1967 (95) eingeführt. Auch eine orale Stoßtherapie kann angewendet werden (371).

D o s i e r u n g:

Kapsel zu 0,5 mg und Ampullen zu 0,2 mg.

Für die Tumorthherapie: 0,003-0,01 mg/kg/die i.v. oder p.o.
Gesamtdosis 3-5 mg

Dauertherapie: 0,5-1,5 mg/Woche
Lokal: 0,2-0,4 mg in Abständen von
3-7 Tagen wiederholen.

In der Rheumatherapie: 0,2 mg/die i.v. für 20 Tage bis zu 4 g
Stoßtherapie: 0,5 mg/die p.o. für
10 Tage

Langzeittherapie: 0,5-1,0 mg 2x/Woche
p.o.

Strenge Blutbildkontrollen und die für alle Cytostatica genannten Kontraindikationen gelten auch hier.

Unter der Therapie mit Triamcichon ist eine Reduzierung der Steroiddosen möglich (370).

N e b e n w i r k u n g e n:

Auch hier können Leukocyten- und Thrombocyten Depressionen auftreten. In der Kombinationstherapie mit Proresid[®] berichtet C h l u d (95) von 2 Fällen von Phlebitiden und einer Lymphangitis an den Infusionstellen. Bei paravenösen Injektionen können Infiltrationen, unter Umständen Nekrosen, auftreten. C h l u d beobachtete bei seinen Patienten noch ein charakteristisches Exanthem, auf das im nächsten Kapitel noch eingehend eingegangen werden wird. Weiters berichtet C h l u d noch über Magen-Darm-Beschwerden seiner Patienten. Trenimon[®] allein verursachte stärkere gastrointestinale Beschwerden als Proresid[®] bei sonst gleicher Wirksamkeit. Bei einzelnen Patienten kam es zu einem auffallenden Gewichtsverlust bis zu 20 kg (248). P r o h a s k a (370) verzeichnete bei 5 von 15 Patienten Übelkeit, Müdigkeit und Gewichtsabnahme und bei einem Fall einen Leukocytenrückgang auf $2000/\text{mm}^3$ bei der kombinierten Therapie. Bei 14 Patienten, die nur Trenimon[®] oral erhielten,

kam es bei zweien zu Übelkeit und bei drei Fällen zu Gewichtsverlust; der niedrigste Leukocytenwert betrug einmal 2350/mm³. Bei der oralen Trenimonstoßtherapie kam es während der Behandlung von 24 Patienten bei 7 davon zu gastrointestinalen Beschwerden, was einmal ein endgültiges Absetzen der Therapie erforderlich machte; weiters beobachtete man einen Fall von Urtikaria und eine Nierenkolik, die beide zum Absetzen des Präperates zwangen (371).

Die in etwa 50 % der Fälle auftretenden, gastrointestinalen Beschwerden lassen sich durch geeignete Medikation erträglich machen (250). Vom Leukocytenabfall von 20-50 % des Wertes vor der Therapie sind vorwiegend die Granulocyten betroffen(99). An eine mögliche Leberschädigung ist zu denken.

H a u t n e b e n w i r k u n g e n :

Im Gegensatz zu K o r t i n g (270) fand B r e h m (65) nach intrafokaler Anwendung von Trenimon[®] an der Meerschweinchenhaut, nach intracutaner und subcutaner Applikation nur geringe, ödematöse Auflockerung und Verquellung an der oberen Haut und Subcutis und keine ausgeprägten Nekrosen und nur vereinzelt lokale Gewebseosinophilie. B r e h m konnte jedoch an 3 Trenimon-Patienten ein eigentümliches, fixes Arzneimittelexanthem beobachten, das an den Streck- und Beugeseiten der Extremitäten als braunrotes bis blaurotes, manchmal dünnlamellöses, schuppendes Erythem auftrat. Auch C h l u d (95) machte bei der Kombinationstherapie mit Proresid[®] zweimal die Beobachtung eines ähnlichen Exanthems. Von P r o h a s k a und C h l u d (371) wurde auch einmal eine Urtikaria beobachtet.

Erythem (65)

Exanthem (95)

Urtikaria (371)

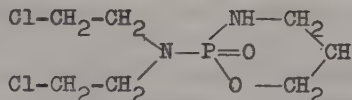
Haarausfall (sehr selten) (175,248)

Cyclophosphamid

C h e m i s c h e und p h y s i k a l i s c h e Eigenschaften:

Es gehört zur Gruppe der N-Lost-Derivate und ist somit auch eine alkylierend wirkende Substanz. A r n o l d und Mitarbeiter (10,11) gelang 1958 durch eine bis dahin noch unbekannte Ringschlußreaktion die Stickstoff-Lost-Gruppe amidartig mit einem cyclisch angeordneten Phosphamidester zu verknüpfen.

Strukturformel:



N,N -Bis (β-chloräthyl)-N'-O-propylen- phosphorsäureesterdiamid= 2H- 1,3,2-Oxazaphosphorine, 2-[bis(2chloräthylamino) -tetrahydro- 2-oxyd =Cyclophosphamid =Cytosan[®] =Endosan[®] =Genoxal[®] =Sendosan[®]

Summenformel: $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$

Molekulargewicht: 261,10

Die Substanz hat einen Schmelzpunkt bei 41-45° C und ist in Wasser leicht, in Alkohol, Benzol, Äthylenglycol und Kohlenstofftetrachlorid wenig, in Äther und Aceton schwer löslich.

P h a r m a k o l o g i e und M e t a b o l i s m u s:

Cyclophosphamid ist Chlormethin (das im ersten Weltkrieg als Blasen ziehendes Senfgas verwendet wurde), in welchem die CH_3 -Gruppe mit einer cyclischen Phosphamidgruppe ausgetauscht wurde. Es zeichnet sich durch eine wesentlich verlangsamte, hydrolytische Abspaltung der Chlorionen aus.

In vitro ist Cyclophosphamid praktisch inaktiv und stabil.

In vivo dagegen zeigt es sich hochwirksam. Im Organismus wird es jedoch entgegen der ursprünglichen Ansicht nicht durch eine mit Phosphatasen oder Phosphamidasen katalysierten Hydrolyse umgewandelt (173), sondern durch einen Oxydationsprozess, der bevorzugt in den Chromosomen der Leberzellen abläuft (69, 70, 71). Durch Öffnung des Propanolaminophosphorsäureamidringes entsteht ein Anion mit der intakten Nor-Lost-Gruppierung, das jedoch spontan, aber relativ langsam, in Nor-Lost und N-2-Chloräthylaziridin zerfällt. Der aktivierte Metabolit ist stark hydrophil, infolgedessen ist die Permeabilität durch die Zellmembran gering. Über die Natur des Aktivierungsprozesses sind noch keine endgültigen Aussagen möglich.

Eine antikörperhemmende Wirkung kann bei ausreichend hohen Dosen festgestellt werden (447). Man nimmt an, daß die tumor- und antikörperhemmende Wirkung letztlich auf einer Inaktivierung der DNS-Synthese und somit der Zellteilung beruht. Cyclophosphamid hemmt wahrscheinlich nicht nur die Produktion von antikörperbildenden Zellen, sondern auch die bereits reifen und stoffwechselaktiven Plasmazellen (447).

K l i n i s c h e A n w e n d u n g :

Die klassische Indikation aller Cytostatica ist die Immunsuppression bei oder nach Organtransplantationen (159). In der Behandlung von Neoplasien zeigt es angesichts der Vielgestaltigkeit wechselnde Ergebnisse. In der prä- und postoperativen Rezitiv- und Metastasenprophylaxe hat es sich bewährt (173). Cyclophosphamid wurde auch mit relativ gutem Erfolg in der Therapie von Autoimmunopathien eingesetzt (159). Beim Lupus erythematodes visceralis konnten bei der Mehrzahl der Patienten anhaltende Remissionen erzielt werden (123,124, 366,428). F r i c k e und P e t e r s e n (124,125,169) berichteten von der zusätzlichen Therapie mit Cyclophosphamid eindrucksvolle Erfolge.

Von F o s d i c k (157) und Mitarbeiter wurde es 1966 in die Langzeitmedikation der P.c.P. eingeführt. Es ist vor allem für die Behandlung schwerer, fortgeschrittener Stadien geeignet. J e s s e r e r, C h l u d und P r o h a s k a verwendeten es häufig zusammen mit Podophyllinsäurehydrazid und Aethylenimin (Proresid[®] und Trenimon[®]) mit gutem Erfolg (95,96,97,247,250).

Die Besserung des klinischen Bildes der Erkrankung beginnt im allgemeinen 2-4 Wochen nach Behandlungsbeginn (124,125).

D o s i e r u n g:

In der Tumorthherapie: 1,5-3,0 mg/kg/die i.v. oder oral
Gesamtdosis 8-10 g;
Stoßtherapie: 7-25 mg/kg in Abständen;
hochdosierte Stoßtherapie: 60-100 mg/kg.

In der Therapie des rheumatischen Formenkreises und der Kollagenosen:
Initialdosis: 200-400 mg/die bis 6 g
Gesamtdosis
Langzeitdosis: 75-100 mg/die.

In vielen Fällen kann eine deutliche Reduktion der Nebenrindensteroiddosen erzielt werden.

Blutbild- und Knochenmarkskontrollen sind während der Therapie unerlässlich. Contraception ist für beide Geschlechter notwendig.

N e b e n w i r k u n g e n:

Auch mit Cyclophosphamid kommt es zu den bekannten Nebenwirkungen der Zytostatika: Depressionen der Hämpoese, Gefahr der toxischen Leberschädigung, potentielle, teratogene und kanzerogene Wirkung, erhöhte Infektionsgefahr (173,175).

Die Wirkung auf das hämatopoetische System zeigt sich vor allem in einer Granulocytopenie des Knochenmarks mit Leukocyten-depression im peripheren Blut; sie ist jedoch reversibel und tritt nur bei hoher Dosis auf (173,175). Auch Thrombopathien sind selten (173).

Der chronische Polyarthritiker wurde im Vergleich zum Karzinompatienten als wesentlich empfindlicher gegen Cyclophosphamid gefunden (99).

Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle lassen sich mit geeigneter Medikation leicht beherrschen (99,202, 247,370).

Manchmal kommt es auch zu vorübergehenden, cystischen Beschwerden, seltener zu hämorrhagischen Cystitis.

H a u t- u n d S c h l e i m h a u t n e b e n w i r k u n g e n:

Bei Gesamtdosen von über etwa 2800 mg bei Tagesdosen von über 200 mg kommt es zur Alopecie, besonders am Kopf, ist jedoch voll reversibel. Bei allen mit Endoxan[®] behandelten wird das Haar schütter (62,99,271,272,326). Bei dem unter Cyclophosphamid vorkommenden Haarausfall handelt es sich um eine substanzspezifische Nebenwirkung. Auch eine Hyperpigmentierung wurde schon beobachtet (271,272). Es kommt vor allem die dystrophische Form vor; der grundsätzliche Mechanismus des Haarausfalls besteht im Effluvium anagenicum (62). Es betrifft nur die Kopfhaare, und auch dort scheinen die Haare an der Peripherie des Capillitiums weniger empfindlich zu sein (62). Für die Prophylaxe und Therapie der Endoxan-Alopecie scheinen Corticosteroide eine günstige Wirkung zu haben (62).

Bei Infusionen kam es gelegentlich um die betroffenen Gefäße zu Reizerscheinungen.

G e r h a r t z (173) beobachtete bei 28 % seiner behandelten Patienten Haarausfall und bei 2,4 % ein allergisches Ekzem. Stomatitis und Zungenatrophie hält er für sehr selten, Ulcerationen und Blutungen können jedoch auftreten (531).

B e c k e r (31) berichtet von 3 Fällen mit reversiblen Haarausfall und einem Exanthem bei der Tumorthherapie. Ebenfalls bei der Chemotherapie des Krebses waren unter 100 Patienten 6 bei denen ein reversibler Haarausfall auftrat (469). Andere Autoren berichteten von 1-10 % Haarausfall (12,52,150,

233,269). Das Haar wächst innerhalb von 4-8 Wochen wieder nach, oft auch bei Fortsetzung der Therapie. G r o s s (193,194) beobachtete 4 Mal einen Ausfall des Kopfhaares und 2 Mal trat ein Exanthem auf, wobei einmal ein Abbruch der Therapie notwendig wurde.

Exantheme (31,193,194)

Allergisches Exzem (173)

Alopecie (31,52,158,173,469)

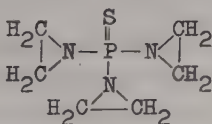
Stomatitis (157)

Triäthylenthio-phosphoramid

C h e m i s c h e und p h y s i k a l i s c h e Eigenschaften:

Eine Substanz aus der Gruppe der Senfgasabkömmlinge und als Äthyleniminverbindung ein Alkylantium. Sie wurde in den Pharmaceutical Research Laboratories der amerikanischen Cyanamid Gesellschaft von C r o s s l e y (144) und Mitarbeiter 1953 synthetisiert.

Strukturformel:



N,N',N'--,Tri-Äthylen-Thio-phosphoramid =Tesda=Tepa=Thio-
Tepa[®] =TSPA[®]

Summenformel: $C_6H_{12}N_3PS$

Schmelzpunkt: $51,5^{\circ} C$

Kristalle, die bei etwa $25^{\circ} C$ in Wasser löslich sind. Sie sind auch löslich in Äther und Benzin.

Pharmakologie und Metabolismus:

Da Äthyleniminradikale im Organismus rasch mit Amino- und Sulfid-Gruppen reagieren und diese Substanz mehr als eine Äthylenimin-Gruppe hat, ist es den multifunktionellen, alkylierenden Präparaten zuzuordnen. Es konnte festgestellt werden, daß die Alkylierung bei der Stellung N-7 der Guanin-komponente des Nukleotid-Verbandes eintritt und es dadurch zu einer Veränderung in der Anordnung der DNS-Helix kommt. Die DNS-Helix kann sich dann nicht mehr aufwindeln und reproduzieren (74). Der weitere Wirkungsmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt.

Da bei der oralen Gabe die Resorption unterschiedlich ist, ist die parenterale und die lokale Applikation vorzuziehen. Zudem besitzt die Substanz auch keine spezifische Affinität zum Tumorgewebe. Thiotepa gelangt rasch in den Kreislauf(110).

Thiotepa muß nicht, im Gegensatz zu anderen alkylierenden Substanzen in der Leber in die wirksame Form übergeführt werden (315), sondern entfaltet seine Wirkung sofort und ist daher besonders für die lokale Anwendung geeignet (315).

Beim Menschen wird der größte Teil der verabreichten Substanz unverändert über die Niere eliminiert.

Klinische Anwendung:

Als immunsuppressives Cytostaticum findet es vor allem Anwendung in der Therapie der Neoplasien und Leukosen (vorwiegend bei der chronischen Leukämie und bei Morbus Hodgkin), bei Ovarial- und Mammakarzinomen, als Metastasenschutz nach Operationen und bei Autoaggressionskrankheiten.

Während sich Thiotepe nicht zur Behandlung akuter Leukämien eignet, kann es bei chronisch myeloischen und chronisch lymphatischen Leukämien (434,522) angewendet werden. Beim Morbus Hodgkin (434,522) und beim Lymphosarkom lassen sich Remissionen erzielen (8,401). Von der Therapie primärer und sekundärer metastasierender Ovarialkarzinome (440) sowie von Mammakarzinomen, teilweise mit Antimetaboliten kombiniert, (184,314,495), wurden zum Teil recht gute Erfolge berichtet. In der postoperativen Metastasen- und Rezidivprophylaxe wurden, vor allem nach Mammaamputationen, günstige Resultate erzielt (437).

Thiotepe eignet sich auch zur lokalen, zytostatischen Anwendung. Über Erfolge berichteten verschiedene Autoren bei folgenden Indikationen: Blasenpapillome und Blasen Tumoren (251, 477,525), Spitze Kondylome der glans penis (252), carcinomatöse Pleura- und Pericardialergüsse (22, 274,287,347,420), Vascularisation des Hornhauttransplantates (523) und Pterygium.

In der Therapie der rheumatoiden Arthritis wird Therapie lokal zur sogenannten "chemischen Synovektomie" verwendet (116, 155,189). G r o s s (189) verabreichte intraartikuläre Injektionen mit Thiotepe[®] hauptsächlich bei Synovitiden im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis. C u r r e y (116) konnte jedoch in einer Vergleichsuntersuchung mit Thiotepe keinen besseren Erfolg als mit alleiniger Procain-Instillation erzielen.

D o s i e r u n g:

1 Ampulle enthält 15 mg Thiophosphorsäure-trisaethylenamid

In der Tumorthherapie:

1) i.v. 0,07-0,15 mg/kg/die; Initialdosis 30 mg

2) p.o. Gesamtdosis 1,2 mg/kg

3) lokal 2,5-15 mg; Initialdosis bei Tumorthherapie 60 mg

Beim Rheumatismus in Abhängigkeit von der Größe des erkrankten Gelenks bis 45 mg in 0,5 %iger Lösung.

N e b e n w i r k u n g e n:

Da Thiotepa durch seine Wirkung auf das Knochenmark das hämatopoetische System hemmt, sind Blutbildkontrollen sowohl der Leukocyten als auch der Thrombocyten notwendig (347). Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen leichter Natur können als Nebenwirkungen auftreten (175,347).

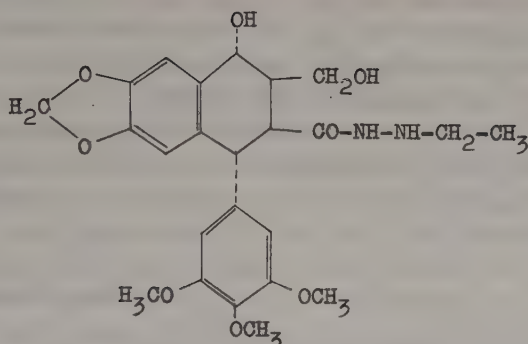
Alle Alkylantien zeigen allerdings erst nach langer Latenzzeit eine mehr oder weniger ausgeprägte Cancerogenität (408, 414,415).

Podophyllinsäurederivate

C h e m i s c h e E i g e n s c h a f t e n:

Von den Alkaloiden hat sich bisher nur Podophyllin bewährt. Die Hauptkomponente aus dem harzreichen Extrakt der Podophyllum-Rhizomen ist das Podophyllotoxin, seine Strukturformel wurde 1950 von H a r t w e l l bestimmt (213). Das Aethylhydrazid der Podophyllinsäure entsteht durch Öffnung des Laktonringes von Podophyllin mit Hydrazin und Aethylierung; es wird als Sp-I bezeichnet. Das zur oralen Therapie verwendbare Präparat SP-G enthält dagegen die Podophyllum-Glucoside.

Strukturformel:



Podophyllsäure-(2-äthylhydrazid) =Proresid-Amp.[®] =Proresid
SP-I[®]

Summenformel: $C_{26}H_{30}N_2O_8$

Podophyllotoxin-(β -D-4'-6'-benzylidin-glucosid) =Proresid
SP-G[®] (oral).

Summenformel: $C_{37}H_{36}O_{13}$

Pharmakologie und Metabolismus:

Als Antimitotika blockieren die Podophyllinderivate in vitro in der Metaphase die Mitose; sie sind sogenannte "Spindel- oder Metaphasen-Gifte" (191).

In vivo zeigten sie im Tierexperiment nachweislich eine anti-mitotische Wirkung (77). Beim Hund kam es zu einem totalen Stop der Spermiogenese und Blockierung der Mitosen in den Ovarien. Auch in der Darmmucosa, den Lymphknoten und in der Milz kam es zur Hemmung der Zellteilung (77). Nach einer parenteralen Gabe von Podophyllin bei tumorkranken Tieren konnte ein mehrstün-

diger Stop der Zellteilung nachgewiesen werden (77). Nach Untersuchungen von G r e i l i n g (185) hemmt Proresid[®] die Glykosaminoglykan-Peptid-Synthese nur über eine Inhibition des Glucosamineinbaus in der Rinder-Cornea.

Im Magendarmtrakt wird Podophyllin nur zum geringen Teil resorbiert. Beim Tier wurden nach peroralen Gaben nur 3,5 % im Harn, dagegen 88,6 % im Kot gefunden. Für eine hauptsächliche Ausscheidung durch die Galle sprechen auch andere Untersuchungen mit intravenösen Injektionen, wobei innerhalb 24 Stunden 29 % im Harn und 67 % im Kot ausgeschieden wurden.

Beim Menschen werden nach oraler Gabe nur ca. 10 % resorbiert. Nach intraarticulärer Injektion von Proresid[®] in die Synovia Rheumakranker kam es zu einem Abfall der Enzymaktivitäten der Aldolase und der lysosomalen Enzyme (185).

K l i n i s c h e A n w e n d u n g :

Podophyllin wird seit langem in der Chemotherapie der Tumoren angewendet. In 23,6 % der behandelten Fälle ließen sich sicher objektivierbare Geschwulstrückbildungen nachweisen(234a).

In die Therapie des Rheumatismus wurde es 1967 von C h l u d und Mitarbeiter (95), in Form einer intravenösen Dauertropfinfusion gemeinsam mit Trenimon[®], erfolgreich eingeführt. Die lokale, intraartikuläre, als "chemische Synovektomie" gedachte Applikation wurde bereits wieder verlassen, da sie den Erwartungen nicht entsprach (249,250,295.370).

D o s i e r u n g :

In der Tumorthherapie: 1,5-4 mg/kg/die per os;
6-15 mg/kg i.v. in Intervallen

In der Rheumatherapie: 800 mg/die (12-28 g Gesamtdosis) allein oder in Kombination mit 0,2 g Trenimon[®] Mischinfusion oder mit 200 g Endoxan[®] oder in Dreierkombination mit 0,2 g Trenimon[®] und 200 mg Endoxan[®] in einer Applicationsdauer von 20 Tagen, i.v. Infusion in 200-400 ml Lävulose- oder physiolog. NaCl-Lösung.

N e b e n w i r k u n g e n:

Nicht nur bei oraler Gabe, sondern auch bei intravenöser und parenteralen Applikationen mußten bis zu 50 % gastrointestinale Störungen mit Inappetenz, Übelkeit, Brechreiz und Durchfällen beobachtet werden (27,212). Sie konnten zum Teil mit geeigneter Medikation gebessert oder behoben werden, nur manchmal zwangen sie zum Absetzen des Präparates (95,96,202).

Eine Verminderung der Leukocytenzahl wurde nur selten beobachtet und nur unter höchster Dosierung, wie bei der intravenösen Infusionstherapie (98,99).

H a u t n e b e n w i r k u n g e n:

Bei Infusionen kann es um die betroffenen Gefäße zu Phlebitiden und Lymphangitis kommen (202). C h l u d beobachtete auch im Bereich des Gesichtes und an der Streckseite der Extremitäten zweimal unter 10 Patienten mit chronischer Polyarthrititis ein kleinlamellöses, schuppiges Exanthem, das jedoch nach Beendigung der Infusion ohne spezielle Therapie rasch abklang

Exanthem (95,202)

Haarausfall (leichter)

E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

Material und Methodik

In der Rheumaklinik Bad Abbach werden jährlich ca. 9000 - 10 000 Kranke zur Kurbehandlung aufgenommen. Die Zusammensetzung des Patientengutes ist sehr unterschiedlich, insbesondere was Dauer und Art der Erkrankung betrifft. Das durchschnittliche Alter der Patienten beträgt bei Männern etwa Jahre, bei Frauen Jahre. In vielen Fällen wird die Schwefelbäderkurbehandlung mit einer medikamentösen Therapie kombiniert. Teils ist die Medikation eine Fortsetzung der bereits vom überweisenden Arzt begonnenen Behandlung, zum Teil beginnt der Patient während der Kur mit einer eigens für ihn ausgewählten, medikamentösen Therapie. Da ein Kuraufenthalt meist nicht länger als 4-6 Wochen dauert, wird vielfach von einem Basistherapeutikum mit verzögertem Wirkungseintritt Abstand genommen. Selten befinden sich Patienten in einem akuten Zustand ihrer Erkrankung zum Zeitpunkt ihres Kuraufenthaltes.

Aus dem Patientengut der Jahre 1969-1972 wurde stichprobenartig eine Auswahl von ca. 3500 Patienten getroffen. Darunter waren 51 Kranke, die während ihrer Bäder-Kur mit einem Pyrazolidin-Kombinationspräparat zusätzlich behandelt wurden, 17 Patienten erhielten zu ihren Bädern nur ein Anthranilderivat, 252 Patienten bekamen Bäder und ein Arylessigsäurederivat und 70 Kranke wurden während der Kur mit Azapropazon als alleiniges Medikament behandelt.

Einige der Präparate wurden nur während kurzer Zeiträume gegeben.

Beginnende Hautnebenwirkungen wurden meist von den behandelnden Internisten im Anfangsstadium durch Absetzen des Präparates oder durch Einleiten einer Therapie unterdrückt, so daß sie nicht genauer präzisiert werden konnten.

Ergebnisse und Diskussion

a). Pyrazolidin-Kombinationspräperat:

In der Rheumaklinik Bad Abbach befanden sich unter einem Teil des Patientengutes der Jahre 1969-71 51 Kranke, die mit dem Präperat Tomanol[®] behandelt wurden. Hierbei wurden nur bei 2 (4 %) Patienten Haut- und Schleimhauterscheinungen beobachtet und zwar:

1). Eine 61-jährige Patientin M.H., die sich wegen einer Polyarthrose, wegen einer arthritischen Schubs im rechten Kniegelenk und Spondylopathie in Bad Abbach zur Kur befand, klagte nach einer 21-tägigen Therapie mit 3x1 Dragee Tomanol[®]/Tag über Pruritus an den Waden. Eine Behandlung mit Calcistin[®] 3x1 Dragee/Tag und mit Jellin[®]-Salbe wurde verordnet und die Tomanolgabe konnte ohne weitere Klagen und Symptome bis zum Ende des Kuraufenthaltes fortgesetzt werden.

2). Bei der 50-jährigen Patientin I.S. kam es bei einer Verordnung von 2x1 Dragee täglich nach 10 Tagen zu einem Quinckeschem Ödem (=angioneurotisches Ödem). Unter einer lokalen Behandlung mit Ultralan[®]-Salbe konnte die Tomanoltherapie fortgesetzt werden. Die Patientin litt an chronischem Gelenk-rheumatismus.

Die Häufigkeit der Hautnebenerscheinungen beträgt durchschnittlich 0,3-20 % (300,377,530). Meine Untersuchungen zeigen ein Ergebnis von 4 %. Die aufgetretenen Nebenerscheinungen, wie Pruritus und Ödeme gehören mit zu den häufigsten Nebenbeschwerden.

b). Anthranilsäurederivat:

Unter 17 Patienten, die in der Rheumaklinik Bad Abbach im Jahre 1969 das Präperat Arlef[®] in einer Dosierung von 3x1 Kapsel zu 200 mg pro Tag erhielten, kam es nur einmal zu Juckreiz, der jedoch durch medikamentöse Behandlung rasch abklang und ein Absetzen des Präperates nicht erforderte.

F.R. eine 57 jährige Patientin, klagte am 13. Tag ihrer medikamentösen Therapie, die sie ebenfalls in der Dosierung von 3x1 Kapsel täglich erhalten hatte, über Pruritus an beiden Unterschenkeln, an den Beinen und an den Füßen. Daraufhin erhielt die Patientin 2x1 Tablette Avil[®] täglich und zur lokalen Therapie Ultralan-Salbe[®]; weiterhin nahm sie ihre Flufenamin-Kapseln. Hier kam es also zum Auftreten eines Pruritus nach der Einnahme von insgesamt 7800 mg des Flufenaminsäurepräparates.

Nach der Einnahme von Flufenaminsäure kommt es meist zum Auftreten von urticariellen Reaktionen. Es kann aber auch, wie meine Untersuchungen zeigen, nur zu einem Pruritus allein ohne Hauteruptionen kommen.

Überempfindlichkeitsreaktionen von Seiten der Haut wurden von V a n d e p u t (474) (vergleiche auch Seite 27) bei 2 Patienten aus einem Kollektiv von 45 Kranken, das sind 4,5 % beobachtet. Bei W o e b e r und R a n s o n e (521) (vergleiche auch Seite 28), handelt es sich jedoch um 11 Fälle aus einem Patientengut von 50 an Thrombophlebitis erkrankten, das ergibt einen Prozentsatz von 22 %.

In meinen Untersuchungen mußte ich bei 5,9 %, das waren 1 Patient unter 17 Behandelten, einmal Pruritus feststellen.

c). Arylessigsäurederivat:

Bei insgesamt 252 Patienten, die in der Rheuma-Klinik Bad Abbach während ihres Kur-Aufenthaltes mit dem Präperat Amuno[®] behandelt wurden waren 121 im Jahre 1969 und unter ihnen kam es bei einem Patienten, und bei einem Patientenkollektiv von 131 im Jahre 1972 bei zwei Behandelten zu Hauterscheinungen:

1). K.W., ein 62 Jahre alter Patient erhielt wegen seiner fortgeschrittenen Spondylarthrose, deformierten Wirbelsäule mit ischialgischen Reizerscheinungen und der Versteifung des linken Sprunggelenkes täglich 2x1 Amuno[®] in Form von Suppositorien zu 50 mg. Es entwickelte sich am 17. Tag der Therapie ein rötliches, juckendes Exanthem am ganzen Rücken, der später zu schuppen begann. Das Indometazin-Präperat wurde abgesetzt und der Pruritus mit 3x1 Tablette/Tag Avil[®] erfolgreich behandelt.

2). F.D., einem 59 jährigen Patienten, wurde wegen einer vorgeschrittenen degenerativen Veränderung der unteren Brustwirbel und der Lendenwirbelsäule bei Torsionskoliose die Indometazin-Therapie in einer Dosierung von 3x1 Kapsel Amuno[®] zu 25 mg täglich verordnet. Am 9. Tag klagte der Patient über Pruritus an den Vorfüßen und zwischen den Zehen, die Therapie konnte jedoch fortgesetzt werden und der Patient erhielt weiterhin Indometazin in der oben angegebenen Dosierung insgesamt 17 Tage lang.

3). K.St., ein 52 jähriger Patient, bekam Indometazin während seiner Kur in einer Dosis von 2x1 Kapsel Amuno[®] zu 50 mg täglich zur medikamentösen Behandlung einer sekundären Coxarthrose und einer linksseitigen Hüftgelenksplasie. Der Patient gab an, daß er am 5. Tag seiner Medikamenteinnahme einen leichten Exanthem mit Pruritus am Rücken beobachtete. Die Therapie

wurde daraufhin abgebrochen und es kam bald zu einer Abheilung der geringfügigen Rötung zwischen den Schultern.

Es bestätigte sich durch unsere Untersuchungen, daß Indometazin vorwiegend Pruritus und Urticaria auslöst. Die ersten Anzeichen einer Hautnebenwirkung wurden nach Dosen von insgesamt 500 mg, 675 mg und einmal sogar erst nach Einnahme von 1700 mg beobachtet.

Die Hautnebenerscheinungen sind jedoch sehr selten und treten nicht viel häufiger als bei 1 % der behandelten Patienten auf (27,49,443), wovon auch mein Untersuchungsergebnis von 1,2 % nicht weit abweicht.

d). Benzotriazinderivat:

Unter einer Auswahl des Patientengutes mit rheumatischen Erkrankungen, die zu einem Kuraufenthalt nach Bad Abbach im Jahre 1972 gekommen waren, fand ich bei 70 mit dem Präparat Prolixan 300[®] in einer Dosierung von 300-1800 mg/Tag behandelten Patienten 3 Nebenwirkungen:

1) Patientin B.M., 62 Jahre, mit chronisch rezitivierendem Cervical- und Lumbalsyndrom und beiderseitiger Arthrosis deformans, wurde mit einer Dosis von 2x1 Kapsel/Tag (= 600 mg Azapropazon-Dihydrat) während ihres Kuraufenthaltes behandelt. Nach 13 Tagen begann die Patientin über ein etwas juckendes Exanthem im Nacken zu klagen. Die Behandlung konnte jedoch fortgesetzt werden und dauerte insgesamt 27 Tage.

2) Patientin B.U., 64 Jahre, kam nach Operation der linken Hüfte zur Nachbehandlung in Form einer Kur nach Bad Abbach. Sie litt an beiderseitiger Coxarthrose und Arthrosis deformans mit Osteochondrose. Sie wurde insgesamt 7 Tage mit einer Dosis von 3x1 Kapsel/Tag (= 900 mg Azapropazon-Dihydrat) behandelt. Die Therapie wurde dann wegen einer beiderseitigen Bindehautentzündung bei etwas gedunsener Gesichtshaut und mit Pruritus derselben, abgebrochen.

3) Patientin M.I., 37 Jahre, wurde zur Kurbehandlung ihrer Coxarthrose eingewiesen. Sie war bereits mit Delta-Butacolidin[®] und Amuno[®] von ihrem Hausarzt behandelt worden. In der Rheumaklinik kam es unter der Behandlung mit Venopyronum[®] 3x1 Kapsel/Tag und 3x1 Kapsel/Tag von Prolixan 300[®] am 10. Tag zu einem Exanthem im Gesicht und am Hals, verbunden mit Pruritus und mit mäßigem Quincke'schem Oedem. Später kam es auch zu den gleichen Erscheinungen am linken Unterschenkel. Daraufhin wurde am 13. Tag die Therapie abgebrochen.

Meist handelt es sich bei den von Azapropazon verursachten Nebenerscheinungen von Seiten der Haut, wie auch meine Untersuchungen zeigen, um Ödeme und Pruritus.

Bei unseren Untersuchungen komme ich zu einem Ergebnis von 4,26 % Hautnebenwirkungen durch das Präperat Prolixan 300[®]. In der Literatur finden sich Ergebnismwerte, die von 0,0 % - 14,8 % differieren (208,260,327,350,353,404,421,455).

O l b r i c h (353) hält bei einer Dosierung bis zu 1600 mg/Tag die Nebenwirkungen für praktisch kaum beachtenswert und bei bis zu 2400 mg/Tag verträglich. Die von mir beobachteten Nebenerscheinungen traten nach einer Medikamentgabe von insgesamt 6000-9000 mg auf.

Z U S A M M E N F A S S U N G

390 Patienten mit den verschiedenartigen, rheumatischen Erkrankungen wurden mit verschiedenen, antirheumatisch wirksamen Substanzen behandelt. 51 Patienten erhielten ein Pyrazolidin-Kombinationspräparat, 17 Patienten ein Anthranilsäurederivat, 252 Patienten wurde ein Indolderivat verabreicht und bei 70 Patienten wurde Azapropazon angewendet. Dabei konnten die bereits in der Literatur gefundenen Hauterscheinungen und ihre Häufigkeit bestätigt werden. Meist handelte es sich um charakteristische, substanzspezifische Erscheinungen, die nicht immer dosisabhängig oder allergischer Natur sind.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) Abraham E.P. et al: Penicillamine, a characteristic degradation product of penicillin.
Nature 151, 107 (1943)
- 2) Adams S.S. et al: Some biological properties of "Ibufenac" a new antirheumatic drug.
Nature 200, 271-272 (1963)
- 3) Adams D.A. et al: Nephrotic syndrome associated with penicillamine therapy of Wilson's Disease.
Amer. J. Med. 36, 330-336 (1964)
- 4) Adams D.A. et al: Azathioprine treatment of immunological renal disease.
J. Amer. Med. Ass. 199, 459-463 (1967)
- 5) Adrian R.W. u. Jahn U.: Prüfung von Dimetacrin und Azapropazon in einem Carcinogentest an Mäusen.
Arzneimittelforschung 19, 1997-1998 (1969)
- 6) Alexander M. u. Kludas M.: Kollagensynthese-Hemmung durch D-Penicillamin bei chronisch aggressiver Hepatitis.
Münch. Med. Wschr. 111, 847-850 (1969)
- 7) Almeyda J. u. Baker H.: Drug reactions XII: cutaneous reactions to anti-rheumatic drugs.
British J. Derm. 83, 707-711 (1970)
- 8) Alpert L.K.: Observations on the therapeutic effectiveness of triethylene thiophosphoramide.
Ann. New York Acad. Sc. 68, 1072-1073 (1958)
- 9) Alving A.S. et al: Studies on the chronic toxicity of chloroquine (SN-7618).
J. clin. Invest. 27, nach S. 388: ~~60-65~~ (1948)
- 10) Arnold H. et al: Neuartige Krebs-Chemotherapeutika aus der Gruppe der zyklischen N-Lost-Phosphamidester.
Naturwissenschaften 45, 64-66 (1958)
- 11) Arnold H. u. Bourseaux F.: Synthese und Abbau zytostatisch wirksamer zyklischer N-Phosphamidester des Bis-(β-Chlor-äthyl)-amins.
Angewandte Chemie 70, 539-544 (1958)
- 12) Aronovitch M. et al: Use of cyclophosphamide in advanced malignancies.
Canad. Med. Ass. J. 83, 997-1002 (1960)
- 13) Arter W.J. et al: Experience with the use of 6-mercapto-purine and Imuran in the treatment of progressive hepatitis (active chronic hepatitis).
Australas. Ann. Med. 15, 222-226 (1966)
- 14) Axelsson B. u. Piscator M.: Renal damage after prolonged exposure to cadmium. An experimental study.
Arch. Environmental Health 12, 360-373 (1966)
- 15) Bagnall A.W.: The value of chloroquine in rheumatoid disease. A four year study of continuous therapy.
Cand. Med. Ass. J. 77, 182-194 (1957)
- 16) Bagshawe K.D.: Trophoblastic tumors. Chemotherapy and developments.
Brit. Med. J. II, 1303-1307 (1963)

- 16a) Balda B.-R.: Die Behandlung der diffusen (progressiven) Sklerodermie.
Deutsch. Med. Wschr. 97, 1876-1878 (1972)
- b) Balda B.-R.: Behandlungsmöglichkeiten bei Sklerodermien.
in: "Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie", Bd. VII, S. 260-264
Springer Verlag, Berlin (1973)
- 17) Barceló P. u. Sans Solá L.: Vier Jahre Erfahrungen mit Butazolidin.
Med. Klinik 32, 1378-1379 (1958)
- 18) Barzyk W. u. Röth G.: Rückblick auf vier Jahre Irgapyrin- und Butazolidin-Therapie bei inneren Krankheiten.
Med. Klinik 26, 1112-1114 (1956)
- 19) Barnardo D.E. et al: Mefenamic acid and flufenamic acid compared with aspirin and phenylbutazone in rheumatoid arthritis.
Brit. Med. J. II, 342-343 (1966)
- 20) Barnikol H. u. Vorländer O.K.: Voraussetzungen und erste Ergebnisse zur therapeutischen Anwendung des Azathioprin beim chronisch-progredienten Gelenk-rheumatismus und bei sogenannten Kollagen-krankheiten.
Med. Welt, 160-169 (1967)
- 21) Bartter C.F. et al: Cystinuria: Combined clinical staff conference at the National Institutes of Health.
Ann. Intern. Med. 62, 796-822 (1965)
- 22) Bateman J.C. et al: Control of neoplastic effusion by phosphoramide chemotherapy.
Arch. Intern. Med. 95, 713-719 (1955)
- 23) Bäumer A. u. Schwierte W.: Zur Dauerbehandlung der chronischen Polyarthrititis mit Resochin.
Med. Klinik 53, 298-301 (1958)
- 24) Bäumer A. et al: Darstellung von Resochin bzw. Resochin-derivaten in Geweben.
Z. für Rheumaforschung 18, 433-440 (1959)
- 25) Bäumer A.: Zur Praxis einer langzeitigen Therapie der chronischen Polyarthrititis mit Resochin.
Landarzt 35, 60-62 (1959)
- 26) Bäumer A.: Ergebnisse der Langzeitbehandlung der chronischen Polyarthrititis mit Chloroquin.
Z. für Rheumaforschung 20, 270-276 (1961)
- 27) Bäumer A.: Therapie rheumatischer Krankheiten.
Ärztl. Fortbildung 12, 443-451 (1971)
- a) Bäumer A.: Erfahrungen mit Indometacin in der Behandlung rheumatischer Krankheiten.
Arzneimittelforschung 21, 1867-1870 (1971)
- 28) Bauer P.A.: A propos d'une nouvelle préparation d'acide acétylsalicylique: l'Iromine.
Praxis 42, 379-380 (1953)
- 29) Bayrd E.D.: Continuous chlorambucil therapy in primary macroglobulinemia of Waldenström: Report of four cases.
Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 36, 136-147 (1961)

- 30) Becher A. et al: Über das Verhalten des Salicylamid im Stoffwechsel des Menschen.
Klin. Wochenschr. 30, 913-918 (1952).
- 31) Becker W. u. Haas E.: Hals-, nasen-, ohrenärztlicher Beitrag zur Chemotherapie maligner Tumoren.
Fortschritte HNO 6, 126-164 (1960)
- 32) Beckschäfer W.: Erfahrungen mit hohen Dosen von Osadrin[®] bei Behandlung Rheumakranker.
Münch. Med. Wschr. 103, 369-371 (1961)
- 33) Beckschäfer W.: Zur klinischen Beurteilung der Wirkung von Azapropazon, einem neuen Antiphlogistikum, bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.
Arzneimittelforschung 19, 52-53 (1969)
- 34) Beer W.E. u. Lyle W.H.: Penicillamine for the treatment of Darier's Disease and other disorders of Keratin formation.
Lancet II, 1337-1340 (1966)
- 35) Behrend T. et al: Über die Therapie der chronischen Polyarthrititis mit Chloroquin.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 2037-2042 (1961)
- 36) Behrend T.: Die Therapie der akuten Polyarthrititis.
Internist 8, 239-245 (1967)
- 37) Beickert A. u. Geidel H.: Erfahrungen mit 6-Merkaptopurin und Methotrexat bei primär chronischer Polyarthrititis und anderen Kollagenosen.
Dtsch. Gesundheitsw. 23, 685-693 (1968)
- 38) Belart W.: Irgapyrin als Antirheumaticum.
Schweiz. Med. Wschr. 79, 583-585 (1949)
- 39) Belart W.: Rundfrage: Was ist über Nebenwirkungen von Irgapyrin und Butazolidin bekannt? Welchen Einfluß haben diese Nebenwirkungen auf die Indikationsstellung.
Dtsch. Med. Wschr. 80, 392-393 (1955)
- 40) Belart W.: Zur Toxizität von Irgapyrin und Butazolidin.
Münch. Med. Wschr. 97, 564-567 (1955)
- 41) Bell G.E. et al: The renal clearance of amino acids in a patient with Wilson's Disease during Penicillamine treatment.
J. Lab. Clin. Med. 71, 113-121 (1968)
- 42) Belser M.: Ein Beitrag zur Behandlung der oberflächlichen Thrombophlebitis.
Landarzt 37, 72-73 (1961)
- 44) Berardi G.C. u. Chiapuzzo A.: Trattamento della artropatie reumatiche e degenerative con un derivato pirazolico (Kr 132).
Minerva Medica 50, 4145-4148 (1959)
- 45) Berger V.H. et al: Zum Problem der Cystinose: Beobachtungen über den Cystinnachweis im Serum und therapeutische Erfahrungen mit Penicillamin und anabolem Hormon.
Ann. Paediatrici 202, 465-482 (1964)

- 46) Bernard J. u. Seligmann M.: Le traitement des leucoses par la 6-mercaptopurine.
Sem. Hôp. 30, 2971-2977 (1954)
- 47) Bertel R. u. Dittrich H.: Über die medikamentöse Behandlung von Gelenkserkrankungen mit Osadrin "Knoll".
Wien. Med. Wschr. 106, 606 (1956)
- 48) Bidstrup P.L.: "Toxicity of Mercury and its compounds"
Verlag Elsevier, Amsterdam (1964)
- 49) Bilka P.J. et al: Indomethacin: a new antirheumatic agent.
Minnesota Medicine 47, 777-781 (1964)
- 50) Blattner R.J.: Acrodynia.
J. Pediatrics 64, 607-609 (1964)
- 51) Bläker F. et al: Neuere Erkenntnisse über Vorkommen, Ätiologie, Pathogenese und Therapie der Colitis ulcerosa im Kindesalter. (Erste Erfahrungen mit der immunsuppressiven Behandlung).
Mschr. Kinderhk. 117, 52-56 (1969)
- 52) Blixenkrone-Møller N.: Endoxan-Asta chemotherapy given in relation to 101 operations for cancer of the abdominal organs.
Acta chir. Scand. 119, 389-396 (1960)
- 53) Bloch A.C. et al: Serum protein changes in Waldenstrom's macroglobulinemia during administration of a low molecularweight thiol (penicillamine).
J. Lab. Clin. Med. 56, 212-217 (1960)
- 54) Bluestone R. et al: Treatment of systematic sclerosis with D-Penicillamine. A new method of observing the effect of treatment.
Ann. Rheum. Dis. 29, 153-158 (1970)
- a) Blumencron W.: Verschiedene Therapiemöglichkeiten rheumatischer Erkrankungen.
Der praktische Arzt 27, 363-370 (1973)
- 55) Board J.A. et al: Pregnancy following kidney homotransplantation from a non-twin. Report of a case with concurrent administration of azathioprine and prednisone.
Obstet. and Gynecol. 29, 318-323 (1967)
- 56) Böhm C.: Zur medikamentösen Langzeittherapie der primär chronischen Polyarthritits.
Medizinische Welt 20, 2047-2050 (1967)
- 57) Böni A. et al: Behandlung der progressiven Sklerodermie mit D-Penicillamin (Metalcaptase).
Münch. Med. Wschr. 111, 1580-1584 (1969)
- 58) Boström H. u. Wester P.O.: Excretion of trace elements in two Penicillamine-treated cases of cystinuria.
Acta med. Scand. 181, 475-483 (1967)
- 59) Boulding J.E. u. Baker R.A.: The treatment of metal poisoning with Penicillamine.
Lancet II, 985 (1957)
- 60) Bracharz H. u. Laas H.: Doppelblindstudie mit Flufenaminsäure, Mefenaminsäure und Phenylbutazon bei Arthrosen.
Therapiewoche 20, 1869-1878 (1970)
- 61) Brandt H.: Die medikamentöse Behandlung degenerativer Erkrankungen der Wirbelsäule und der Gelenke.
Medizinische Klinik 50, 409-410 (1955)

- 62) Braun-Falco O.: Klinik und Pathomechanismus der Endoxan-Alopezie als Beitrag zum Wesen zytostatischer Alopezien.
Arch.f.klin. u. exp. Derm. 212, 194-216 (1960)
- 63) Braun-Falco O.: Cytostatica und Immunsuppressiva in der Dermatologie.
Der Hautarzt 21, 391-397 (1970)
- 64) Braunsteiner H. et al: Die Resochin-Behandlung der primär chronischen Polyarthrititis.
Wien. Z. Inn. Med. 39, 248-252 (1958).
- 65) Brehm G. u. Brehm J.: Fixe Arzneimittelexantheme unter Anwendung des Zytostatikums "Trenimon".
Derm. Wschr. 147, 134-141 (1963)
- 66) Bremer H.J.: Die Cystinurie, Typen, Diagnostik und Behandlung.
Mschr. Kinderheilk. 117, 1-6 (1969)
- 67) Brennecke F.E. et al: A preliminary report on the effect of certain 8-Aminoquinolines in the treatment of rheumatoid arthritis.
J. Lab. Clin. Med 38, 795-796 (1951)
- 68) Bret A.J. u. Grépinet J.: Das uterine Chorionepitheliom.
Münch. Med. Wschr. 108, 1852-1865 (1966)
- 69) Brock N.: Zur pharmakologischen Charakterisierung zyklischer N-Lost-Phosphamidester als Krebs-Chemotherapeutika.
Arzneimittelforschung 8, 1-9 (1958)
- 70) Brock N. u. Wilmanns H.: Wirkung eines zyklischen N-Lost-Phosphamidesters auf experimentell erzeugte Tumoren der Ratte. Chemotherapeutische Wirksamkeit und pharmakologische Eigenschaften von B 518 ASTA.
Dtsch. Med. Wschr. 83, 453-458 (1958)
- 71) Brock N. u. Wilmanns H.: Pharmakologische Grundlagen der Chemotherapie des Krebses.
Therapiewoche 10, 5-15 (1959/60)
- 72) Brodie B.B. et al: Observations on the antirheumatic and physiologic effects of phenylbutazone (Butazolidin) and some comparisons with cortisone.
Amer. J. Med. 16, 181-190 (1954)
- 73) Brodie B.B. et al: Rheuma-Kongress Amsterdam 1956 zit.bei von Rechenberg H.K. (377).
- 74) Brookes P. u. Lawley P.O.: The reaction of mono- and difunctional alkylating agents with nucleic acids.
Biochemical J. 80, 496-503 (1961)
- 75) Bross I.D.J.: Statistical analysis of clinical results from 6-mercaptapurine.
Ann. New York Acad. Sc. 60, 369-373 (1954)
- 76) Bruck E. et al: Phenylbutazone therapy.Relation between the toxic and therapeutic effects and the blood level.
Lancet I, 225-228 (1954)
- 77) Bürgi H.u.Medici T.: Kasuistischer Beitrag zur Behandlung maligner Tumoren mit SP-I/SP-G Sandoz.
Praxis 25, 886-887 (1964)

- 78) Brunner K.W.: Erfahrungen mit einer zytostatischen Kombinationstherapie beim hormomresistenten metastasierenden Mammakarzinom.
Schweiz. Med. Wschr. 99, 1298-1303 (1969)
- 79) Burchenal J.H. et al: A simple method for determination of levels of amethopterin in blood and urine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 78, 603-606 (1951)
- 80) Burchenal J.H. et al: Effects of 6-mercaptapurin in man.
Proc. Amer. Ass. Canc. Res. 1, 7-8 (1953)
- 81) Burchenal J.H. et al: Clinical evaluation of a new anti-metabolite, 6-mercaptapurine, in the treatment of leukaemia and allied diseases.
Blood 8, 965- 999 (1953)
- 82) Burchenal J.H. et al: Clinical evaluation of 6-mercaptapurine in the treatment of leukaemia.
Amer. J. Med. Sc. 228, 371-377 (1954)
- 83) Burckhalter J.H. et al: Aminoalkylphenols as antimalarials. II. (Heterocyclic-amino)- α -amino-o-cresols. The synthesis of Camoquin.
J. Amer. Chem. Soc. 70, 1363-1373 (1948)
- 84) Burger G.: Über die synergistische Wirkung von Salicylsäure und p-Aminobenzoessäure bei rheumatischen Erkrankungen.
Medizinische Klinik 51, 1471-1472 (1956)
- 85) Burkhardt W.: "Jadassohn J., Handbuch der Haut-u. Geschlechtskrankheiten", Ergänzungswerk II/1 S.545
"Arzneimittlexantheme".
Springer Verlag, Berlin (1962)
- 86) Burn J.I. et al: Cancer chemotherapy by continuous intra-arterial infusion of Methotrexat.
Brit. J. Surgery 53, 329-336 (1966)
- 87) Burns J.J. et al: Metabolic fate of phenylbutazone (Butazolidin) in man.
J. Pharm. Exp. Therap. 113, 481-489 (1955)
- 88) Byron Ch.S. u. Orenstein H.B.: Clinical evaluation of phenylbutazone (Butazolidine), a new antiarthritic agent.
New York State J. Med. 53, 676-680 (1953)
- 89) Caprilli R. et al: Beobachtungen bei der Behandlung der "idiopathischen Proktokolitis" mit Immunsuppressiva.
Dtsch. Auszug: Policlinico 73, 349, (1966)
in: Wellcome Wiss. Prospekt Imurek S.57
- 90) Caruso I.: Verteilung von Indometacin in Blut und Synovialflüssigkeit chronischer Polyarthritiker.
Arzneimittelforschung 21, 1824-1826 (1971)
- 91) Caruso I.: Effetti collaterali indesiterati dei farmaci antirumatici: Indomethacin.
Clin. Ther. 60, 335-342 (1972)
- 92) Chain E.: in: "Antibiotics" by Florey H.W. et al, Vol. II, S.785
Oxford University Press, London (1949)
- 93) Chalmers T.M.: Clinical trials of a new drug "Ibufenac" in the treatment of rheumatoid arthritis.
Preliminary report.
Ann. Rheum. Dis. 22, 358-362 (1963)

- 94) Charet R. u. Siegel I.: Unusual reaction following use of phenylbutazone (Butazolidine^R).
J. Amer. Med. Ass. 151, 556-557 (1953).
- 95) Chlud K. et al: Zur Behandlung der chronischen Polyarthrititis mit Zytostatika. 1. Mitteilung: Kombinationstherapie mit Trenimon^R und Proresid^R. Klinische und serologische Studien.
Z. f. Rheumaforschung 26, 250-260 (1967)
- 96) Chlud K. et al: Immunsuppressive Behandlung der progressiv-chronischen Polyarthrititis (Erfahrungen mit einem Antimitotikum aus der Podophyllinreihe (Proresid)).
Münchn. Med. Wschr. 110, 88-97 (1968).
- 97) Chlud K.: Zytostatika und Antimetaboliten-Therapie bei chronisch entzündlichen Gelenkserkrankungen und bei Kollagenosen.
Münchn. Med. Wschr. 111, 1626-1629 (1969)
- 98) Chlud K.: Die medikamentöse Behandlung der rheumatoiden Arthritis.
Therapiewoche 21, 762-782 (1971)
- 99) Chlud K.: Die immunsuppressive Therapie der chronischen Polyarthrititis mit Zytostatika.
Therapiewoche 21, 1863-1869 (1971)
- 100) Chlud K.: Das Therapiekonzept der chronischen Polyarthrititis (c P).
Therapiewoche 21, 3527-3540 (1971)
- 101) Christeler A. u. Delacrétaz J.: Lésions cutanées tardives dues à la pénicillamine chez un patient atteint de maladie de Wilson.
Dermatologica 139, 301-306 (1969)
- 102) Chvapil M. et al: Effect of long term in vivo application of phenanthroline, penicillamine and further chelating agents on the synthesis of collagenous and non-collagenous proteins in fibrotic liver and wound granulation tissue.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie 349, 218-222 (1968)
- 103) Clarke H.T. et al: "The Chemistry of Penicillin",
Univ. Press, Princeton, S. 455 (1949)
- 104) Cone R.B. et al: Erythema multiforme bullosum following phenylbutazone treatment for arthritis.
Arch. Derm. & Syph. 69, 674-677 (1954)
- 105) Condit P.T. u. Grob D.: Studies on the folic acid vitamins. I. Observations on the metabolism of folic acid in man and on the effect of aminopterin.
Cancer 11, 525-536 (1958)
- 106) Condit P.T.: Studies on the folic acid vitamins. II. The acute toxicity of amethopterin in man.
Cancer 13, 222-228 (1960)
- 107) Condit P.T.: Studies on the folic acid vitamins. III. The duration of the effects of the folic acid antagonists in man.
Cancer 13, 229-235 (1960)

- 108) Costanzi J.J. et al: Cryoglobulinemia associated with a macroglobulin; a study of a 17,5S cryoprecipitating factor.
Amer. J. Med. 39, 163-172 (1965)
- 109) Coste F.: Antimalariamittel in der Behandlung der rheumatoiden Polyarthrititis und verwandter Krankheiten.
Monatskurse ärztl. Fortbildung 10, 475-480 (1959)
- 110) Craig A.W. et al: Tracer studies on the metabolism of the tumor inhibitor triethylenethiophosphoramide.
Biochemical J. 69, 16P (1958)
- 111) Crawhall J.C. et al: Effect of penicillamine on cystinuria.
Brit. Med. J. I, 588-590 (1963)
- 112) Crawhall J.C. et al: Further observations on use of D-Penicillamine in cystinuria.
Brit. Med. J. I, 1411-1413 (1964)
- 113) Crawhall J.C. u. Watts R.W.E.: Some complications observed in the treatment of cystinuria with D-Penicillamine and N-acetyl-D-penicillamines?
Postgrad Med. J., Suppl., 8-11 (1968)
- 114) Crossley J. et al: III. Chemotherapy of tumors in rats with certain ethylenephosphoramides.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 83, 438-447 (1953)
- 115) Cudkowicz L. u. Jacobs J.H.: Phenylbutazone (Butazolidine) in the treatment of chronic arthritis.
Lancet I, 223-224 (1953)
- 116) Currey H.L.F.: Intra-articular Thiotepe in rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 24, 382-388 (1965)
- 117) Currie J.P.: Treatment of rheumatoid arthritis with butazolidin.
Lancet II, 15-16 (1952)
- 118) Dameshek W. u. Schwartz R.: Treatment of certain "autoimmune" diseases with antimetabolites; a preliminary report.
Trans. Ass. Amer. Phys. 73, 113-127 (1960)
- 119) Davies H.R. et al: Observations on the use of "Butazolidin" in arthritis.
Brit. Med. J. II, 1392-1394 (1952)
- 120) Davis M.J. u. Vander Ploeg D.E.: Acute porphyria and coproporphyrinuria following chloroquine therapy.
A report of two cases.
Arch. Derm. & Syph. 75, 796-800 (1957)
- 121) Davis M.Ch.: D-Penicillamine for the treatment of gold dermatitis.
Amer. J. Med. 46, 472-474 (1969)
- 122) Deicher H. u. Fricke R.: Untersuchungen zur Therapie der progressiven chronischen Polyarthrititis mit Zytostatika.
Z. f. Rheumaforschung 28, 20-29 (1969)
- 123) Deicher H. et al: Die Behandlung chronischer Bindegewebs-erkrankungen mit Zytostatika.
Münchn. Med. Wschr. 112, 506-515 (1970)
- 124) Deicher H. et al: Le traitement des maladies chroniques du tissu conjonctif par les cytostatiques.
Cahiers Coll. Hôp. Paris 11, 399-412 (1970)

- 126) Delbarre F. et al: Substances anti-inflammatoires non-steroidiques II.Acides N-(fluorophényl)-anthraniliques.
Medicina exp. 11, 389-396 (1964)
- 127) Denman E.-J. et al: Failure of cytotoxic drugs to suppress immune responses of patients with rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 29, 220-231 (1970)
- 128) Deutsch H.F. et al: Dissociation of human serum macroglobulins.
Science 125, 600-601 (1957)
- 129) Domenjoz R.: Comparison of therapeutically important anti-rheumatics on the basis of experimental results.
Med. et Pharm. Exp. 14, 321-331 (1966)
- 130) Domenjoz R.: III.Neue Heilmittel in der Rheumatologie.
Pharmakologie der Antirheumatica.
Verhdlg. Dtsch. Gsch. Rheum.
"Ankylosierende Spondylitis", Bd.1, 343-361
Steinkopff Verlag, Darmstadt (1969)
- 131) Done A.K.: The nature of the antirheumatic action of salicylates.
Clin. Pharm. and Therap. 1, 141-148 (1960)
- 132) Driban N.: Das Lyell-Syndrom (Epidermolysis necrotica toxica).
Fortschritte d. Med. 89, 273-276 (1971)
- 133) Dürriegl von Th.u.Vitau M.: Verbesserte Verträglichkeit der Phenylbutazon-Präparate.Erfahrungen mit Elmedal[®] (in verschiedenen Darreichungsformen).
Münchn. Med. Wschr. 111, 564-568 (1969)
- 134) Duperrat B. et al: Toxidermie bulleuse (àtype de maladie de Duhring-Brocq) provoquée par l'indometacine.
Bull. Soc.franc.Derm. et Syph. 75, 763-764 (1968)
- 135) Duperrat B. et al: Toxidermie bulleuse (àtype de maladie de Duhring-Brocq) provoquée par l'indometacine.
Bull. Soc.franc.Derm. et Syph. 76, 26-27 (1969)
- 136) Durant G.J. et al: Nonsteroidal antiinflammatory agents.
Some acrylatic acids.
Arthr. and Rheum. 8, 589-603 (1965)
- 137) Eberl R.: Über Erfahrungen mit dem Antirheumatikum Arcobutina[®].
Münchn. Med. Wschr. 110, 2874-2877 (1968)
- 138) Eberle P. et al: Chromosomes in patients treated with "Imuran".
Humangenetik 6, 69-73 (1968)
- 139) Elion G.B.: Bericht der Wellcome Research Laboratories.
New York (1968).
- 140) Elion G.B. et al: The fate of 6-mercaptopurine in mice.
Ann.New York Acad.Sc. 60, 297-303 (1954)
- 141) Elson L.A. et al: The action of chlorambucil(CB 1348) and busulphan("Myleran") on the haemopoetic organs of rats.
Brit. J. Haem. 4, 355-374 (1958)
- 142) Enderlin M.: Die Therapie der primär chronischen Polyarthrits.
Dtsch. Med. J. 15, 501-507 (1964)
- 143) Enderlin M.u. Gross D.: Beitrag zur Behandlung der progredient chronischen Polyarthrits mit Antimetaboliten und Zytostatica.
Z.f. Rheumaforschung 26, 26-35 (1967)

- 144) Erlendsson F.: Langtidsbehandling af Rheumatoid Arthritis med Mepacrin og Chloroquine.
Ugeskrift for Læger 120, 793-799 (1958)
- 145) Escarpenter-Oriol J. et al: Die Atebrin- und Resochin-Behandlung der progressiven Polyarthritits chronica.
Medizinische Welt, 1083-1086 (1955)
- 146) Everett J.L. et al: Aryl-2-halogenalkylamines Part XII. Some carboxylic derivatives of N,N-di-2-chloro-ethylaniline.
J. Chem. Soc., 2386-2387 (1953)
- 147) Evers Chr. et al: Immunsuppressive Therapie der chronischen Hepatitis und Leberzirrhose.
Medizinische Welt, 415-421 (1969)
- 148) Eyring E.J. u. Englemann E.P.: Interaction of gold and penicillamine.
Arthr. and Rheum. 6, 216-223 (1963)
- 149) Ezdinli E.Z. u. Stutzman L.: Chlorambucil therapy for lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia.
J. Amer. Med. Ass. 191, 444-450 (1965)
- 150) Fernbach D.J. et al: Preliminary report. Clinical trials with cyclophosphamide in children with acute leukemia.
Cancer Chemother. Rep. 8, 102-105 (1960)
- 151) Findeisen D.G.R.: Nil nocere! Allergische Arzneimittel-schädigungen.
Münchn. Med. Wschr. 102, 1066-1107 (1960)
- 152) Fischer K. et al: Ein Beitrag zur Immunpathologie bei Myasthenia gravis.
Dtsch. Med. Wschr. 90, 1760-1764 (1965)
- 153) Fischer J.A. u. Schmid M.: Treatment of primary biliary cirrhosis with azathioprine.
Lancet I, 421-424 (1967)
- 154) Fishman H.C. u. Reynolds J.: Exfoliative dermatitis following ingestion of phenylbutazone (Butazolidin).
J. Amer. Med. Ass. 153, 642-643 (1953)
- 155) Flatt A.E.: Interarticular Thiopeta in rheumatoid disease of the hands.
Rheumatism 18, 70-73 (1962)
- 156) Fortbildungstagung Oktober 1969, München, Diskussionsbeiträge.
Therapiewoche 19, 1455-1492 (1969)
- 157) Fosdick W. et al: Long term cyclophosphamid in rheumatoid arthritis.
Arthr. and Rheum. 9, 855-885 (1966)
- 158) Fosdick W.M.: Cytotoxic therapy in rheumatoid arthritis.
Med. Clin. North Amer. 52, 747-757 (1968)
- 159) Fox M.: Suppression of tissue immunity by cyclophosphamide.
Transplantation 2, 475-486 (1964)
- 160) Frankl R.: Intravenöse Salicylamidbehandlung der rheumatischen Krankheiten.
Münchn. Med. Wschr. 95, 512-513 (1953)
- 161) Frankl R. U. Müller G.: Behandlung chronischer Polyarthritiden mit Indometacin.
Münchn. Med. Wschr. 107, 442-444 (1965)

- 162) Freckman H.A. et al: Chlorambucil-prednisolone therapy for disseminated breast carcinoma.
J. Amer. Med. Ass. 189, 23-26 (1964).
- 163) Freedman A. u. Bach F.: Mepacrine and rheumatoid arthritis.
Lancet II, 321 (1952)
- 164) Freedman A.: Chloroquine in rheumatoid arthritis.
Lancet I, 414-415, 431 (1957)
- 165) Freedman A. u. Steinberg V.L.: Chloroquin in rheumatoid arthritis. A double blindfold trial of treatment for one year.
Ann. Rheum. Dis. 19, 243-250 (1960)
- 166) Freeland D. et al: Treatment of rheumatoid arthritis with phenylbutazone.
Lancet I, 1227- 1229 (1953)
- 167) Freeman M.V.: Fluorometric measurements of the absorption, distribution and excretion of single doses of 4-Amino-10-methyl-pteroylglutamic acid (Methotrexate).
J. Pharm. Exp. Ther. 132, 154 (1962)
- 168) Frenger W.: Flufenaminsäure (Arlef[®]) in der Behandlung degenerativer Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen.
Therapiewoche 19, 1772-1779 (1969)
- 169) Fricke R. u. Peterson D.: Behandlung der ankylosierenden Spondylitis mit Cyclophosphamid und Azathioprin.
Verhdlg. Dtsch. Gsch. Rheum.
"Ankylosierende Spondylitis", Bd.1, 189-195
Steinkopff Verlag, Darmstadt (1969)
- 170) Frimpter G.W.: Medical management of cystinuria.
Amer. J. Med. Sc. 55, 348-357 (1968)
- 171) Galton D.A. et al: The use of chlorambucil and steroids in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia.
Brit. J. Haemat. 7, 73-98 (1961)
- 172) Gamp A.: Langzeittherapie chronischer Gelenkaffektionen.
Dtsch. Med. J. 17, 545-551 (1966)
- 173) Gerhartz H. et al: Grundlagen zur Chemotherapie mit Endoxan.
Internist 1, 278-292 (1960)
- 174) Gerhartz H. u. Weise W.: Die Chemotherapie der Autoaggressionskrankheiten.
Int. Z.f.Klin. Pharm., Ther. u. Tox. 1, 54-69 (1967)
- 175) Gerhartz H.: Grundlagen zur klinischen Chemotherapie.
Dtsch. Med. J. 19, 142-145 (1968)
- 176) Gibbard B.A. u. Lehmann: Therapy of phenothiazine-produced skin pigmentation: a preliminary report.
Amer. J. Psych. 123, 351-352 (1966)
- 177) Gillibrand P.N.: Systemic lupus erythematosus in pregnancy treated with azathioprine.
Proc. Roy. Soc. Med. 59, 834 (1966)
- 178) Ginsberg J.E. u. Schallenberg P.L.: Wood's light fluorescence phenomenon in quinacrine medication.
J. Amer. Med. Ass. 131, 808-809 (1946)
- 179) Göbel P.: Vergleichende Untersuchungen über die klinische Wirksamkeit chemisch verwandter Pyrazol-Derivate.
Arzneimittelforschung 8, 700-706 (1958)
- 180) Golding J.R. et al: Laboratory observations on the use of penicillamine in rheumatoid disease.
Postgrad Med. J., Suppl., 40-41 (1968)

- 181) Golding J.R. et al: Observations on the treatment of
rheumatoid disease with penicillamine.
Postgrad Med. J. 46, 599-605 (1970)
- 182) Goldstein N.P. et al: Treatment of Wilson's disease
(hepatolenticular degeneration) with
DL - penicillamine.
Neurology 12, 231-244 (1962)
- 183) Granirer L.W.: Exfoliative dermatitis as a complication
of chloroquine (Aralen) therapy in rheumatoid
arthritis.
Arch. Derm. Syph. 77, 722-724 (1958)
- 184) Greenspan E.M.: Combination antimetabolite and alkylating
agent chemotherapy in advanced breast carcinoma.
New York State J. Med. 68, 780-786 (1968)
- 185) Greiling H.: Biochemische Untersuchungen zur Wirkungsweise
immunsuppressiver Substanzen.
Vhdlg. Dtsch. Gsch. Rheum. " Ankylosierende
Spondylitis ", Bd.1, 370-377 (1969)
Steinkopff Verlag, Darmstadt.
- 186) Greiner A.C. et al: Therapy of chlorpromazine melanosis.
A preliminary report.
Canad. Med. Ass. J. 91, 636-638 (1964)
- 187) von Grimmer H.: Toxische epidermale Nekrolyse (LYELL).
Z.f.Haut-u.Geschlkrk. 28, IX-XII (1960)
- 188) Gros H.: Langzeitbehandlung der Leberkrankheiten.
Ärztliche Praxis 20, 3745-3746 (1968)
- 189) Gross D.: Chemische Synovektomie mit Senfgas bei primär
chronischer Polyarthrititis .
Z.f. Rheumaforsch. 22, 456-459 (1963)
- 190) Gross D. et al: Immunsuppressive Behandlung der progredient
chronischen Polyarthrititis mit Antimetabolika
und Cytostatika.
Schweiz.Med.Wschr. 97, 1301-1310 (1967)
- 191) Gross D.: Die medikamentöse Therapie der progredient
chronischen Polyarthrititis.
Therapiewoche 18, 309-314 (1968)
- 192) Gross D.: Die medikamentöse Therapie der progredient
chronischen Polyarthrititis.
Medizinische Welt 43, 2365-2369 (1968)
- 193) Gross R., Wulf G.: Klinische und experimentelle Erfahrungen
mit zyklischen und nichtzyklischen Phosphamid-
estern des N-Lost in der Chemotherapie
von Tumoren.
Sdbd. Strahlenther. 41, 361-367 (1959)
- 194) Gross R.: Die zytostatische Therapie mit Strahlen und
chemisch wirksamen Zellgiften bei Karzinomen und
Sarkomen.
Sdbd. Strahlenther. 43, 243-253 (1960)
- 195) Gross R.: Wirkungen und Nebenwirkungen der Langzeittherapie
mit Zytostatika.
Therapiewoche 18, 1114-1122 (1968)
- 196) Gruber K.: Ulkusperforationen mit antirheumatischer Therapie.
Wien. Med. Wschr. 112, 507-509 (1962)
- 197) Grün F.: Klinische Erfahrungen mit Osadrin bei Erkrankungen
des rheumatischen Formenkreises.
Medizinische Klinik 49, 705-707 (1954)

- 198) Grundhöfer B.: Klinische Erfahrungen mit Ibuprofen, einem neuen steroid-freien Antirheumatikum. Medizinische Welt 22, 1852-1853 (1971)
- 199) Gsell O., Müller W.: Parenterale Pyramidon-Pyrazolidin-Therapie von Rheumatismus und Infekten mittels Irgapyrin. Schweiz. Med. Wschr. 80, 310-316 (1950)
- 200) Günther R.: Nebenwirkungen von Rheumamedikamenten. Medizinische Klinik 54, 467-475 (1959)
- 201) Günther R.: Zur Resochinbehandlung der primär chronischen Polyarthrititis rheumatica. Medizinische Klinik 54, 2073-2076 (1959)
- 202) Günther R.: Neuere Behandlungsmethoden der chronischen Polyarthrititis. Wien. Med. Wschr. 117, 985-992 (1967)
- 203) Haas H., Kraft H.: Vergleichende Untersuchungen mit Analgetics. 2. Mitteilung. Arzneim.-Forsch. 4, 249-257 (1954)
- 204) Haddow A.: Annual Report Brit. Emp. Cancer Campaign, 30, 25 (1952). (zit. in: Wellcome, Med. Prospekt "Zytostatika Leukeran " S. 30).
- 205) Hafter E.: Ulcerogene Wirkung von Antirheumatika. Dtsch. Med. Wschr. 97, 135-136 (1972)
- 206) Hageman D., Franke R.: Langzeitbehandlung der progredient chronischen Polyarthrititis mit D-Penicillamin. Med. Welt 1920-1923 (1969)
- 207) Halama J.: Die Behandlung der Hodentumoren unter besonderer Berücksichtigung generalisierten Stadien. Dtsch. Med. Wschr. 95, 1002-1009 (1970)
- 208) Hammer O.: Kurbehandlung rheumatischer Erkrankungen in einem klinischen Sanatorium. Therapiewoche 20, 2891-2894 (1970)
- 209) Harris E.D., Sjoerdsma A.: Collagen content, sulubility and cross linking in human dermis. Clin. Invest. 45, 1020 (1966)
- 210) Hart F.D., Johnson A.A.: Butazolidine. Lancet II, 587 (1952)
- 211) Hart F.D., Burley D.: Phenylbutazone and its derivatives with special reference to G. 27202. Brit. Med. J. I, 1087-1089 (1959)
- 212) Hartl W.: Die Therapie rheumatischer Prozesse unter besonderer Berücksichtigung der progredient chronischen Polyarthrititis und verwandter Kollagenosenformen. Medizinische Welt 23, 1654-1659 (1972)
- 213) Hartwell J.L.: Components of Podophyllin, IV. The constitution of podophyllotoxin. J. Amer. Chem. Soc. 72, 3320-3321 (1950)
- 214) Harwerth H.G.: Rundfrage: Was ist über Nebenwirkungen von Irgapyrin und Butazolidin bekannt ? Welchen Einfluß haben diese Nebenwirkungen auf die Indikationsstellungen ? Dtsch. Med. Wschr. 80, 393-395 (1955)

- 215) Harwerth H.G.: Erfahrungen mit Pyrazolonabkömmlingen in der Therapie rheumatischer Krankheitsbilder.
Monatsk. f. ärztl. Fortbildung 10, 481-489 (1959)
- 216) Haslam M.T.: Cellular magnesium levels and the use of penicillamine in the treatment of Huntington's chorea.
J. of Neurology & Neurosurg. & Psychiatry 30, 185-188 (1967)
- 217) Hausamen J.-E.: Toxische Schleimhautveränderungen bei zytostatischer Therapie.
Dtsch. Zahnärztl. Z. 25, 999-1004 (1970)
- 218) Haydu G.: Rheumatoid arthritis therapy; arationale and the use of chloroquine -diphosphate.
Amer. J. Med. Sc. 225, 71-75 (1953)
- 219) Heiner K.H., Heite H.-J.: Zur Potenzierung der Hydrocortison-wirkung durch Phenylbutazon.
Klin. Wschr. 36, 370-372 (1958)
- 220) Hein - Sekula M.: Praktische Erfahrungen mit Iromin bei Rheumatismus.
Wien. Med. Wschr. 104, 315 (1954)
- 221) Helmchen H. et al: D-Penicillamin in der Schizophrenie-Behandlung.
Nervenarzt 38, 218-220 (1967)
- 222) Henkin R.J. et al: Decreased taste sensitivity after D-Penicillamine reversed by copper administration.
Lancet II, 1268-1271 (1967)
- 223) Hertl M.: in Landbeck G.u. Eckler G.: Leukämie bei Kindern, S. 70 "Therapie der Leukämien". Georg Thieme Verlag Stuttgart (1969)
- 223 a) Herzberg J.J.: Versuch einer immunsuppressiven Therapie von Pemphigus vulgaris und bullösen Pemphigoiden.
Arch. klin. exp. Derm. 237, 76-78 (1970)
- 224) van Heyden Squibb, Medizinischer Prospekt (Actol[®]).
- 225) Heyl, Wiss. schaft. Prospekt (Metalcaptase[®]).
- 226) Hiemeyer V.: Ein Beitrag zur antiphlogistischen Wirkung von Tanderil, Butazolidin und Delta-Butazolidin.
Medizinische Klinik 51, 2095-2097 (1963)
- 227) Hilschman S.Z.: Zum Mechanismus der Antikörperbildung.
Hoppe-Seyler's Z. f. physiol. Chemie 348, 1291 - 1300 (1967)
- 228) Hitchings G.H. et al: Distribution and incorporation of radio-active 6-mercaptopurine in the tissues of the mouse.
Fed. Proc. 13, 230 (1954)
- 229) Hitchings G.H.: New names.
Azathioprine.
J. Amer. Med. Ass. 179, 955 (1962)
- 230) Hitchings G.H., Elion G.B.: Chemical suppression in the immune response.
Pharm. Review 15, 365-405 (1963)
- 231) Holmes E.L.: IV. Toleration by normal human subjects.
Fenamates in medicine.
Ann. Phys. Med. Suppl., 36-49 (1966)

- 232) Holtzman N.A. et al: Copper intoxication. Report of a case with observations on ceruloplasmin.
New Eng.J.Med. 275, 347-352 (1966)
- 233) Hoogstraten B. et al: Cyclophosphamide (Cytosan) in acute leukemia, preliminary report.
Cancer Chemther. Rep. 8, 116-119 (1960)
- 234) Hook G.: Klinische Prüfung der analgetischen Wirkung zweier Anthranilsäure - Derivate.
Therapiewoche 16, 1066-1068 (1966)
- 234a) Hubacher O.: Therapie karzinomatöser Endstadien mit SP-G und SP-J. Erste und vorläufige Mitteilung.
Dtsch. Med. Wschr. 89, 254-263 (1964)
- 235) Huber K., Binswanger D.: Butazolidin in der Behandlung rheumatischer Krankheiten.
Schweiz. Med. Wschr. 83, 496-498 (1953)
- 236) Hussel W.: Ein Beitrag zur Therapie mit dem neuen Antirheumatikum "Osadrin" (bisher "K317").
Medizinische Welt, 329-330 (1955)
- 237) Imhof P., Gianoli A.: Zur Frage der Butazolidindosierung.
Schweiz. Med. Wschr. 84, 676-679 (1954)
- 238) Ippen H.: Arzneimittelausschläge durch Malaria mittels Phenothiazine, Sulfonamide, Tetracycline und andere Medikamente, die zu Photodermatosen führen können.
Z.f. Haut-u. Gschlkrh. 42, 47-52 (1967)
- 239) Jahn U., Adrian R.W.: Pharmakologische und toxikologische Prüfung des neuen Antiphlogisticums Azapropazon = 3-Dimethylamino-7-methyl-1,2-(n-propylmalonyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin.
Arzneim.-Forsch. 19, 36-52 (1969)
- 240) Jahn U. et al: Pharmakokinetische Untersuchungen mit dem Antiphlogistikum Azapropazon (Prolisan® 300) am Menschen.
Therapiewoche 20, 39, 2327-2333 (1970)
- 241) Jaffe I.A.: Rheumatoid arthritis with arteritis. Report of a case treated with penicillamine.
Ann. Int. Med. 61, 556-563 (1964)
- 242) Jaffe I.A. et al: The antipyridoxine effect of penicillamine in man.
J. Clin. Invest. 43, 1869-1873 (1964)
- 243) Jaffe I.A.: The effect of Penicillamine on the laboratory parameters in rheumatoid arthritis.
Arthritis & Rheumatismus 8, 1064-1079 (1965)
- 244) Jandl J.H.: Current concepts in therapy. Hemolytic anemia.
New England Med. 228, 482-486 (1963)
- 245) Janson Ph.: Haut-Nebenerscheinungen nach Irgapyrin-medikationen.
Z.f. Haut-u. Gschlkrh. 16, 76-77 (1954)
- 245 a) Javett S.N.: Regrowth of hair during penicillamine treatment of acrodermatitis enteropathica.
Lancet I, 504-505 (1963)
- 246) Jensen M.K.: Chromosome studies in patients treated with azathioprine and amethopterin.
Acta Med. Scand. 182, 445-455 (1967)

- 247) Jesserer H. et al.: Zytostatische Behandlung der Polyarthrititis. *Ärztliche Praxis*, 19, 2369-2374 (1967)
- 248) Jesserer H.: Therapeutische Versuche und Zytostatika bei Osteodystrophia deformans (Paget). *Wien. Klin. Wschr.* 79, 137-139 (1967)
- 249) Jesserer H.: Die Behandlung der progressiv chronischen Polyarthrititis mit Zytostatika. *Wien. klin. Wschr.* 80, 187-191 (1968)
- 250) Jesserer H.: Die künftige Gestaltung der cytostatisch-immunsuppressiven Therapie der rheumatischen Arthritis (p.c.P.). *Verhdlg. Dtsch. Gsch. f. Inn. Med.* 74, 1116-1120 (1968)
- 251) Jones H.C., Swinney J.: Thiotepa in the treatment of the bladder. *Lancet* II, 615-618 (1961)
- 252) Jung H.P.: Thiotepa beseitigt Kondylome der Glans penis optimal. *Medical Tribune* 5, 3 (1970)
- 253) Kahn M.F.: Les immuno-dépresseurs (II). Les immuno-dépresseurs dans les affections rhumatismales. *Presse médicale* 75, 1181-1184 (1967)
- 254) Kallistratos G., Timmermann A.: Die chemische Auflösung von Cystinsteinen durch Mercapto-Verbindungen. *Arzneim. Forsch.* 16, 781-782 (1966)
- 255) Kaufmann J.J. et al.: Successful normal childbirth after kidney homotransplantation. *J. Amer. Med. Ass.* 200, 338-341 (1967)
- 256) Kaump D.H.: Fenamates in medicine. II. Toxicology in animals. *Ann. Phys. Med., Suppl.*, 16-23 (1966)
- 257) Kazantzis G. et al.: Albuminuria and the nephrotic syndrome following exposure to mercury and its compounds. *Quarterly J. Med.* 31, 403-418 (1962)
- 258) Kersley G.D.: Amethopterin (Methotrexate) in connective tissue disease-Psoriasis and polyarthrititis. *Ann. Rheum. Dis.* 27, 64-66 (1968)
- 259) von Kersten H., Staudinger H.: Biochemische Untersuchungen zur Butazolidinwirkung. *Z. f. Rheumaforschung* 16, 259-265 (1957)
- 260) Kiliani S., zit. bei Mathies H.: Bericht Rheuma Symposium 70 Bad Abbach. *Z. f. Rheumaforsch.* 30, 249 (1971)
- 261) Kimmig J.: Hautmanifestationen bei Arzneimittelallergie. *Internist* 3, 697-704 (1962)
- 262) Kindermann A.: Vasculäres Allergoid nach Butalidon und Gefahren kombinierter Anwendung mit Athrombon (Phenylindandion). *Dermatologische Wschr.* 7, 172-178 (1961)
- 263) Klunker W.: Klinisch-statistische Prüfung der antiphlogistischen Eigenschaften zweier Monophenylbutazonderivate bei primär-chronischer Polyarthrititis. *Praxis* 53, 1060-1061 (1964)
- 264) Klunker W.: Klinisch-statistische Untersuchungen über die analgetische Wirkung von Arcobutina® und Arcomono® bei primär-chronischer Polyarthrititis. *Praxis* 54, 362-364 (1965)

- 265) Kluthe R. et al: Zur Therapie glomerulärer Nierenerkrankungen mit Zytostatika.
Verhdlg. Dtsch. Gsch.f.Inn. Med. 72, 404-407 (1966)
- 266) Knobling M.: Zwei Fälle von Schwermetallvergiftungen.
Forschung-Praxis-Fortbildg. 14, 486 (1966)
- 267) Knox J.M., Owens D.M.: The chloroquine mystery.
Arch. Derm. and Syph. 94, 205-214 (1966)
- 268) Kohlhardt I. u. Miehle K.: D-Penicillamin.-Ein Beitrag zur Therapie der progredient chronischen Polyarthrititis.
Medizinische Welt 19, 1130-1133, (1968)
- 269) Korst R. et al: Vorläufige Beurteilung der Wirkung von Cyclophosphamid bei menschlichen Tumoren.
Cancer Chemother. Rep. 7, 1-12 (1960)
dtsh. Auszug in: Endoxan (B 518 ASTA) (1961)
- 270) Korting G.W., zit. in: Bode H.G.: Die Behandlung des Melanoms.
Dermatologische Wschr. 144, 1068-1069 (1961)
- 271) Kostanecki W. et al: Die Haarmelanogenese bei der Endoxan-Alopezie und deren Beeinflussung durch Corticosteroide.
Arch.f.klin.u.exp.Derm. 226, 13-20 (1966)
- 272) Kostanecki W. et al: Haarveränderungen bei immunsuppressiver Therapie.
Z. f. Haut-u.Gschkrh. 46, 704-708 (1971)
- 273) Kramer W.M. u. Schatten W.E.: An experimental study of triethylthiophosphoramide (TSPA) in the prevention of postoperative pulmonary metastases.
Cancer 11, 463-465 (1958)
- 274) Krammer F.: Erfahrungen mit der zusätzlichen "Iromin"-Medikation bei der Behandlung der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises im Schwefelbad Bad Schallerbach.
Wien. Med. Wschr. 107, 331-332 (1957)
- 275) Krammer F.: Die Badereaktion und ihre Behandlung mit Iromin.
Prakt. Arzt 13, 498-505 (1959)
- 276) Kreuzer G.: Genese, Klinik und Therapie der Chorionepitheliome.
Medizinische Klinik 65, 203-212 (1970)
- 277) Kristen K.: Zur Anwendung des Osadrin in der zahnärztlichen Chirurgie.
Zahnärztl. Reform 56, 292-295 (1955)
- 278) Kron R.: Über Resochin als Antirheumatikum.
Z. f. Rheumaforschung 17, 384-387 (1958)
- 279) Krüger H.H.: Über die Behandlung der progredient chronischen Polyarthrititis mit Flufenaminsäure.
Therapiewoche 19, 1765-1772 (1969)
- 280) Kuchinskas E.J. u. du Vigneaud V.: An increased vitamin B₆ requirement in the rat on diet containing L-Penicillamine.
Arch. Biochem. et Biophys. 66, 1-9 (1957)
- 281) Kuchinskas E.J. u. Rosen Y.: Metal chelates of DL-Penicillamine.
Arch. Biochem. et Biophys. 97, 370-372 (1962)
- 282) Kuipers R.K.W.: Der Gebrauch synthetischer Antimalariamittel bei der primär chronischen Polyarthrititis.
Z. f. Rheumaforschung 18, 197-200 (1959)

- 283) Kunze H.: Über Salicylsäuretherapie.
Medizinische Klinik 47, 1657-1659 (1952)
- 284) Kunze H.: Iromin- ein neues Salicylpräparat.
Medizinische Klinik 48, 524-525 (1953)
- 285) Kuzell W.C.: Phenylbutazone(Butazolidine^R) in rheumatoid
arthritis and gout.
J. Amer. Med. Ass. 149, 729-734 (1952)
- 286) Kuzell W.C. et al: Phenylbutazone:Further clinical
evaluation.
Arch. Int. Med. 92, 646-661 (1953)
- 287) Lagarde C. et al: Traitement palliatif des cancers par
Thio-TEPA:Etude de 115 observations.Intérêt
dans les cancers mammaires.
Presse médicale 72, 2285-2290 (1964)
- 288) Lambert P.H.: Traitement immuno-suppressif chez 15 patients
atteints d'affections auto-immunes ou de maladies
ayant une pathogénie immunologique.
- 289) Landenberger G.: Therapie mit oralen Antirheumatika in
Retardform.
mda 10, 299-301 (1971)
- 290) Lange J.: Zur Diagnostik und Therapie der hepatozerebralen
Degeneration (Morbus Wilson).
Dtsch. Med. Wschr. 88, 896-900 (1963)
- 291) Lange J.: Die Therapie der Schwermetallspeicherungen und
-vergiftungen mit Komplexbildnern.
Berliner Medizin 15, 109-115 (1964)
- 292) Lange J.: Die Behandlung der Cystinurie mit D-Penicillamin.
Zugleich ein Beitrag zur Cystinbestimmung im Urin.
Arzneimittelforschung 17, 856-859 (1967)
- 293) Lange J.: Die Langzeitbehandlung des Morbus Wilson mit
D-Penicillamin.
Dtsch. Med. Wschr. 92, 1657-1662 (1967)
- 294) Lange J.: Die Therapie der chronisch aggressiven Hepatitis
mit D-Penicillamin.
Medizinische Welt , 1880-1881 (1971)
- 295) Laszlo Szanto : Verhütung der experimentellen Gelenkentzündung
mit dem Cytostaticum Podophyllinsäureäthylhydrazid.
Arzneimittelforschung 18, 886-889 (1969)
- 296) Leider M.u. Wright J.: Mycosis fungoides.
Arch. Derm. and Syph. 84, 163 (1961)
- 297) Lendle L.: Kritisches zur medikamentösen Rheumabehandlung.
Z. f. Rheumaforschung 26, 460-471 (1967)
- 298) Levin R.H. et al: The effect of 6-mercaptopurine on immune
response in man.
New England J. Med. 271, 16-22 (1964)
- 299) Leonhardi G. et al: Methotrexatbehandlung von Dermatosen.
Arch. f. klin.u.exp. Derm. 227, 363-371 (1970)
- 300) Leonard J.C.: Toxic effects of Phenylbutazone with special
reference to disorders of the blood.
Brit. Med. J. I, 1311-1313 (1953)
- 301) Lindemayr W.: "Dermatologie und Venerologie" Bd.III/1 S.327
"Arzneiexantheme".
hrsg. Gotttron u.Schönfeld
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1959)

- 302) Lindemayr W. u. Partsch H.: Arzneimittelexantheme.
Wien. klin. Wschr. 82, 473-478 (1970)
- 303) Lippert T. H. u. Samaha M.: Die Beeinflussung der
analgetischen Wirkung des Salicylamids
durch Coffein.
Arzneim.-Forsch. 15, 1079-1080 (1965)
- 304) Liss E.: in: "Molekulare Biologie des malignen Wachstums."
Springer-Verlag Berlin, S. 145 (1966)
- 305) Lorber A. et al: Serum copper levels in rheumatoid arthritis:
relationship of elevated copper to protein
alterations.
Arth. & Rheum. 11, 65-71 (1968)
- 306) Lorenz K.: Immuno-depressive Therapie bei Rheumatoid-
Arthritis im Kindesalter.
Arch. f. Kinderheilkunde 175, 8-14 (1966/67)
- 307) Lorenzen J. u. Videbaek A.: Treatment of collagen diseases
with cytostatics.
Lancet II, 558-561 (1965)
- 308) Lotz M. u. Potts jr. J. T.: Quantitation of the effect of
penicillamine therapy in cystinuria.
J. Clin. Invest. 43, 1293 (1964)
- 309) Lotz M. et al: Behandlung der Cystinuria.
Dtsch. Med. Wschr. 90, 1726-1727 (1965)
- 310) Lotz M. et al: D-Penicillamine therapy in cystinuria.
J. Urology (Baltimore) 95, 257-263 (1966)
- 311) Lüllmann H.: Die Nebenwirkungen von Phenylbutazone.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 30-34 (1962)
- 312) Luppä D. W.: Butazon-Behandlung bei oberflächlichen
Thrombophlebitiden (Arcobutina).
Münch. Med. Wschr. 108, 1121-1122 (1966)
- 313) Lyle W.H.: Hemolytic anemia in Wilson's Disease.
New Engl. J. Med. 276, 475 (1967)
- 314) Lyons A. u. Edelstein G.: Thiotepa in treatment of
advanced breast cancer.
Brit. Med. J. II, 1280-1283 (1962)
- 315) Maas H.: Wirkungsmechanismus alkylierender Zytostatika.
Dtsch. Med. J. 19, 137-141 (1968)
- 316) Maberly D. J. u. Greenhalgh R. M.: Jaundice and exfoliative
dermatitis due to phenylbutazone.
Brit. J. Derm. 82, 618-619 (1970)
- 317) MacDonald W. B. u. Fellers F. X.: Penicillamine in the
treatment of patients with cystinuria.
J. Amer. Med. Ass. 197, 396-402 (1966)
- 318) MacKnight J. C. et al: Phenylbutazone in management of
rheumatoid arthritis, rheumatoid spondylitis
and gouty arthritis.
Geriatrics 9, 111-115 (1954)
- 319) Marmont A. M. et al: Untersuchungen von Indometacin in
der Behandlung des Lupus erythematodes dissemi-
natus; in: "Die Entzündung; Grundlagen und
pharmakologische Beeinflussung".
Verlag Urban & Schwarzenberg München, 342-349
(1966)

- 320) Mason R. M. u. Steinberg V. L.: Long-term use of Phenylbutazone in rheumatoid arthritis.
Brit. Med. J. II, 828-830 (1960)
- 321) Mason M. et al: Azathioprin in rheumatoid arthritis.
Brit. Med. J. I, 420-421 (1969)
- 322) Masterson J. G.: A clinical study on the use of chlorambucil in the treatment of cancer of the ovary.
Amer. J. Obstetr. Gyn. 79, 1002-1007 (1960)
- 323) Mathies H.: Indometacin in der Therapie rheumatischer Erkrankungen.
Med. Monatsschrift 9, 403-406 (1966)
- 324) Mathies H. et al: Klinische Erfahrungen mit Indometacin (Amuno) in der Behandlung chronischer Polyarthrititis.
Medizinische Klinik 60, 1863-1868 (1965)
- 325) Mathies H. u. Eichhorn M: Beurteilung der therapeutischen Wirkung der Flufenaminsäure bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis im Doppelblindversuch.
Med. Monatsschrift 21, 510-516 (1967)
- 326) Mathies H. u. Hörger J.: Immunsuppressive Therapie rheumatischer Erkrankungen.
Fortschr. d. Med. 86, 709-712 (1968)
- 327) Mathies H. u. Kiliani S.: Untersuchungen zur Glukokortikoid-Einsparung durch Azapropazon bei chronischer Polyarthrititis.
Fortschr. d. Med. 24, 942-946 (1970)
- 328) Mathies H. et al: Erfahrungen mit D-Penicillamin bei der chronischen Polyarthrititis.
Medizinische Klinik 65, 1929-1933 (1970)
- 329) Mathies H.: Zum steroid-einsparenden Effekt des Indometacin.
Arzneim.-Forsch. 21, 1811-1812 (1971)
- 330) Mathies H.: Probleme der Dosierung und Nebenwirkungen der gebräuchlichen Arzneimittel : Antirheumatika.
Int. Z. f. klin. Pharm. Ther. & Tox. 5, 320-326 (1971)
- 331) Merkel G.: Zur Chloroquinbehandlung chronischer Rheumatiker.
Z. f. Rheumaforsch. 20, 276-283 (1961)
- 332) Meyer-Rhon J.: Indometacin in der Dermatologie.
Arzneim.-Forsch. 21, 1844-1846 (1971)
- 333) Michael A. F. et al: Immunosuppressive therapy of chronic renal disease.
New Engl. J. Med. 276, 817-828 (1967)
- 334) Michot F.: Erfahrungen in der Langzeitbehandlung von Kollagenkrankheiten mit Azathioprin (Imurel®).
Medizinische Klinik 63, 1262-1266 (1968)
- 335) Miehke K. u. Kohlhardt I.: Über die immuno-depressive Wirkung von D-Penicillamin bei der Behandlung der progredient chronischen Polyarthrititis.
Z. f. Rheumaforsch. 26, 56-65 (1967)
- 336) Miehke K.: Die Behandlung der chronischen Polyarthrititis mit D-Penicillamin.
Therapiewoche 21, 1869-1871 (1971)

- 337) Mistilis S. P. u. Blackburn C. R. B.: The treatment of active chronic hepatitis with 6-mercaptopurine and azathioprine.
Australas. Ann. Med. 16, 305-311 (1967)
- 338) Mlczoch F. u. Tremml E.: Zur Frage einer wirksamen Salicyltherapie.
Wien. Med. Wschr. 62, 974-977 (1950)
- 339) Mott R.: Ein Beitrag zur Behandlung chronischer Leberparenchymschäden mit 6-Mercaptopurin.
Med. Klinik 63, 1422-1428 (1968)
- 340) Müller W.: Die Chlorochin-Behandlung der chronischen Polyarthrititis.
Dtsch. Med. Wschr. 84, 1072-1075 (1959)
- 341) Nassim J. R. u. Pilkington Th.: Toxic effects of phenylbutazone.
Brit. Med. J. I, 1310-1311 (1953)
- 342) Nathan D. A. et al: Death following phenylbutazone (Butazolidin) therapy: report of a case.
Ann. Int. Med. 39, 1096-1103 (1953)
- 343) Nicolson G. A. et al: Effect of penicillamine on schizophrenic patients.
Lancet I, 344-347 (1966)
- 344) Niemann G.: Zur Therapie der Bleivergiftung mit D-Penicillamin.
Arbeitsmed., Sozialmed., Arbeitshyg. 3, 224-225 (1968)
- 345) Nimni M. E. u. Bavetta L. A.: Collagen defect induced by penicillamine.
Science 150, 905-907 (1965)
- 346) Norell H. u. Wilson Ch.: Brain tumor chemotherapy with Methotrexate given intrathecally. A new technique.
J. Amer. Med. Ass. 201, 15-17 (1967)
- 346 a) Nyfors A. u. Brodthogen H.: Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy.
Derm. Mschr. 140, 345-355 (1970)
- 347) Obrecht P.: Neuere Zytostatika.
Dtsch. Med. Wschr. 82, 2147-2152 (1957)
- 348) O'Brien D. J.: Death from hypersensitivity due to phenylbutazone.
Brit. Med. J. I, 792-794 (1954)
- 349) O'Brien W. M. et al: Clinical trial of amethopterin (Methotrexate) in psoriasis and rheumatoid arthritis; preliminary report.
Arth. & Rheum. 5, 312-313 (1962)
- 350) Oda K.: zit. bei Sausgruber (404).
Medical Treatment 2, 2 (1969)
- 351) Oechslen D. et al: Zur Zytostaticatherapie des kortikoidresistenten nephrotischen Syndroms. Langzeitbeobachtung an 24 Patienten.
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 215, 150-160 (1968)

- 352) Oehme J. u. Röpke A.: Zur rotierenden (zyklischen) Therapie akuter Leukämie nach dem MEPO-Schema. Dtsch. Med. Wschr. 92, 1866-1869 (1967)
- 353) Olbrich E. et al: Ambulante Therapie mit dem neuen Antiphlogisticum Azapropazon (Prolixan® 300) durch niedergelassene Ärzte. Medizinische Welt, 1354-1356 (1971)
- 354) Op De Coul A. A. W. u. Rubems A.: Een door goudintoxicatie verwekte psychose, behandeld met D-penicillamine. Ne. T. Geneesk. 108, 465-468 (1964)
- 355) Ott V. et al: Möglichkeiten und Grenzen der bisherigen konservativen Therapie der rheumatoiden Arthritis. Verhdlg. Dtsch. Gsch. f. Inn. Med. 74, 1085-1098 (1968)
- 356) Ott V. R.: Zur Bewertung der antirheumatischen Therapie in Klinik und Praxis. Therapiewoche 20, 1636-1645 (1970)
- 357) Ott V. R.: "Rheumamittel" in der Praxis. Dtsch. Med. J. 23, 696-701 (1972)
- 358) Otto W. u. Tautenhahn B.: Klinische Erfahrungen über die Dauerbehandlung rheumatischer Erkrankungen mit Chloroquindiphosphat. Z. f. Inn. Med. u. Grenzgeb. 16, 745-747 (1961)
- 359) Otto W. u. Tautenhahn B.: Chloroquin-Langzeitbehandlung chronischer rheumatischer Erkrankungen. Münch. Med. Wschr. 108, 999-1003 (1966)
- 360) Overton J.: Toxic epidermal necrolysis associated with phenylbutazone therapy. Brit. J. Derm. 74, 100-102 (1962)
- 361) Page F.: Treatment of Lupus erythematosus with Mepacrine. The Lancet II, 755-758 (1951)
- 362) Parke, Davis & Co.: Med. Bericht über Arlef® 200
- 363) Parke, Davis & Co.: Med. Bericht über Parkemd®
- 364) Paschoud J.-M.: Vasculitis allergica cutis durch Phenylbutazon. Dermatologica 133, 76-86 (1966)
- 365) Pemberton M.: Use of phenylbutazone in rheumatoid arthritis. Brit. Med. J. I, 490-493 (1954)
- 366) Pfeiffer W.: Zytostatische Behandlung der Polyarthrit. Referate, Arbeitstagung 5. und 6. Mai 1967, Baden/Wien. Ärztliche Praxis 19, 2369-2374 (1967)
- 367) Philips V. K. et al: Azathioprine therapy in rheumatoid arthritis. Arth. & Rheum. 9, 533 (1966)
- 367 a) Pogglitsch H. u. Kresbach H.: Über die Behandlung der Periarteriitis nodosa mit Azathioprin. Wien. Med. Wschr. 119, 211-213 (1969)
- 368) Prohaska E. et al: Über das Verhalten des Rheumafaktors unter Penicillamin- und Penicillineinwirkung bei der primär chronischen Polyarthrit (Rheumatoid Arthritis). Klinische Wschr. 43, 141-144 (1965)

- 369) Prohaska E.: Über das Verhalten des Rheumafaktors unter einer Penicillaminlangzeitbehandlung bei primär chronischer Polyarthrititis und bei Lupus erythematoses disseminatus.
Wien. Z. f. Inn. Med. 47, 196-202 (1966)
- 370) Prohaska E. u. Chlud K.: Zur Behandlung der chronischen Polyarthrititis mit Zytostatika. II. Mitteilung: Orale Applikation von Treminon®.
Klinische und serologische Studien.
Z. F. Rheumaforsch. 27, 39-47 (1968)
- 371) Prohaska E. u. Chlud K.: Die orale Treminonstoßbehandlung der progressiv chronischen Polyarthrititis (PCP).
Wien. Z. f. Inn. Med. 49, 26-31 (1968)
- 372) Pulver R.: Über Irgapyrin, ein neues Antirheumaticum und Analgeticum. Blutkonzentration und synergistische Wirkung bei Pyrazolderivaten.
Schweiz. Med. Wschr. 80, 308-309 (1950)
- 373) Rastogi H. et al: Treatment of lupoid hepatitis with azathioprine.
Cleveland Clin. Quart. 34, 97-104 (1967)
- 374) Rautenberg W.: Doppelter Blindversuch mit Indometacin und Phenylbutazon bei primärer chronischer Polyarthrititis.
Medizinische Welt, 2581-2583 (1966)
- 375) Rawenduzy W.: Zur Therapie des degenerativen Rheumatismus. Ergebnisse eines kontrollierten Doppelblindversuchs.
Therapiewoche 19, 1785-1791 (1969)
- 376) von Rechenberg H. K.: Rheumatherapie mit Butazolidin. Klinische Erfahrungen mit 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin-Natrium, einem neuen Pyrazolonderivat.
Schweiz. Med. Wschr. 83, 159-164 (1953)
- 377) von Rechenberg H. K.: "Butazolidin-Phenylbutazon"
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, (1961)
- 378) von Rechenberg H. K.: Schäden durch Langzeit-Therapie. 1. Antirheumatica.
Hippokrates 35, 543-550 (1964)
- 379) Rees R. B. u. Benett J. H.: Further observations on aminopterin for psoriasis.
J. Invest. Derm. 32, 61-66 (1959)
- 380) Rees R. B. u. Benett J. H.: Methatrexate versus aminopterin for psoriasis.
Arch. Derm. 83, 970-972 (1961)
- 381) Rees R. B. u. Maibach H. I.: Chloroquine: A review of reactions and dermatologic indications.
Arch. Derm. & Syph. 88, 280-289 (1963)
- 382) Rees R. B. et al: Orale Methotrexat-Behandlung der Psoriasis.
Fortschritte Med. 83, 732-733 (1965)
- 383) Rees R. B. u. Jacobi J. D.: Methotrexat und Psoriasis.
Fortschritte Med. 86, 663-665 (1968)
- 384) Rees R. B. et al: Methotrexat for psoriasis.
Arch. Derm. 95, 2-11 (1967)

- 385) Rees R. B. et al: Neues aus der amerikanischen Dermatologie II. Teil.
Zit. bei Hollander A. in: Hautarzt 19, 100 (1968)
- 386) Renier J.C. et al: Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le clorambucil. A propos de 48 observations.
Presse Med. 75, 2527-2530 (1967)
- 387) Renier J. C. et al: Les immuno-dépresseurs en rhumatologie.
Revue du Pract. 19, 2781-2789 (1969)
- 388) Renier J. C. et al: Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le chlorambucil. Etude de 115 observations.
Arch. Med. L'Queest 1, 47-58 (1971)
- 389) Rennhofer G.: Erfahrungsbericht über eine neue Behandlungsmethode bei akuten und exazerbierten chronischen Adnexentzündungen.
Wien. Med. Wschr. 108, 351-352 (1958)
- 390) Rhomberg F. u. Siegenthaler W.: Erfahrungen mit der immuno-suppressiven Therapie in der inneren Medizin.
Schweiz. Med. Wschr. 97, 255-259 (1967)
- 391) Ries G.: Ein modernes Antirheumaticum - ein Beitrag zur Erhaltung der Arbeitsfähigkeit.
Landarzt 47, 1533-1535 (1971)
- 392) Rimbeaud P. et al: Syndrome "d'epidermolyse bullense à kystes épidermiques" apparaissant au cours d'une maladie d'Wilson traitée par la penicillamine.
Bull Soc. franc. Derm. et Syph. 77, 484-486 (1970)
- 393) Rinner F.: Zur Frage der Salizyltherapie bei rheumatischen Erkrankungen.
Wien. Med. Wschr. 102, 122 (1952)
- 394) Rosselet E. et al: L'effet de l'azathioprine (Imuran) dans la maladie de Behçet.
Schweiz. Med. Wschr. 98, 627 (1968)
- 395) Rostenberg jr. A. u. Fagelson H. J.: Life-threatening drug eruptions.
J. Amer. Med. Ass. 194, 660-662 (1965)
- 396) Rothermich N. O.: Coming catastrophes with chloroquine?
Ann. Inter. Med. 61, 1203-1205 (1964)
- 397) Rothermich N. O.: An extended study of indomethacin.
II. Clinical therapy.
J. Amer. Med. Ass. 195, 1102-1106 (1966)
- 398) Ruhland H. u. Moch P.: Zur Therapie der aktiven chronischen Hepatitis und ihrer Folgen mit Azathioprin (Imurel)
Medizinische Klinik 63, 112-117 (1968)
- 399) Ruiz-Torres A.: Über den Mechanismus der Penicillaminwirkung auf den Kollagenstoffwechsel.
Arzneim.-Forsch. 18, 594-597 (1968)
- 400) Sachs H. K. et al: Ambulatory treatment of lead poisoning: report of 1.155 cases.
Pediatrics 46, 389-396 (1970)
- 401) Sampey J. R.: Phosphoramides in the management of lymphomas and reticuloses.
Amer. J. Pharm. 132, 295-300 (1960)
- 402) Santler R. et al: Embolia cutis medicamentosa.
Der Hautarzt 23, 530-534 (1972)

- 403) Sauberlich H. E.: Effect of vitamin B₆ on the growth of rats fed diets limiting in an essential amino acid and on the utilization of isomers of tryptophan and valine. J. Nutr. 74, 289-297 (1961)
- 404) Sausgruber H.: Zusammenstellung von 8 japanischen Arbeiten der Fa. Siegfried (1969)
- 405) Sausgruber H.: Klinischer Wirkungsnachweis des neuen Antiphlogistikums Azapropazon. Arzneim.-Forsch. 21, 1230-1234 (1971)
- 406) Savage J.: Lichenoid Dermatitis due to chloroquine. Brit. J. Derm. 70, 181 (1958)
- 407) Schatzmann H. J.: Schädliche Nebenwirkungen der Antirheumatica. Praxis 49, 502-505 (1960)
- 408) Scherf H. R. et al: Untersuchungen an Ratten über immunsuppressive Eigenschaften von Cytostatica unter besonderer Berücksichtigung der carcinogenen Wirkung. Arzneim.-Forsch. 20, 1467-1470 (1970)
- 409) Schimanski J. u. Südhof H.: Erfahrungen über die Chloroquinbehandlung bei primär chronischer Polyarthrit. Z. f. Rheumaforsch. 18, 459-468 (1959)
- 410) Schindler H.: Erfahrungen mit der langfristigen Therapie des Morbus Wilson. Wien. Z. f. Inn. Med. 48, 465-469 (1967)
- 411) Schlegel B. u. Anders G.: Ergebnisse einjähriger Resochin-Medikation bei primär chronischer Polyarthrit. Ärztliche Wschr. 14, 670-673 (1959)
- 412) Schlegel B.: Komplikationen der Langzeittherapie mit Antirheumatika. Landarzt 41, 957-959 (1965)
- 413) Schlegel B.: Vermeidbare und unvermeidbare Komplikationen der Langzeittherapie durch Antirheumatika. Therapiewoche 18, 1109-1113 (1968)
- 414) Schmähl D. u. Osswald H.: Experimentelle Untersuchungen über carcinogene Wirkungen von Krebs-Chemotherapeutica und Immunsuppressiva. Arzneim.-Forsch. 20, 1461-1467 (1970)
- 415) Schmähl D.: Nebenwirkungen cytostatischer Therapie unter besonderer Berücksichtigung potentieller carcinogener Wirkung. Internist 12, 115-119 (1971)
- 416) Schmid E. et al: Effect of phenylbutazon (Butazolidin) and some of its derivatives on gastric function in man. Excerpta Medica, Int. Congr. ser., Amsterdam, Sect. XVI b, Ser. 82, 440-443 (1964)
- 417) Schmid E.: Arzneimitteln Nebenwirkungen und ihre labor-diagnostische Erkennung. Therapiewoche 16, 1655-1661 (1966)
- 418) Schmid E.: Probleme der Langzeittherapie des chronischen Rheumatismus. Therapiewoche 18, 143-147 (1968)

- 419) Schmid E.: Therapie rheumatischer Erkrankungen.
Diskussionsbeitrag. München 1968.
Therapiewoche 34, 1463 (1969)
- 420) Schmidt J. H.: Experimentelle und vergleichende Ergebnisse mit Triäthylenmelanin, N,N',N"-Triäthylenphosphorsäureamid und 6-Mercaptopurin.
Arzneim.-Forsch. 4, 146-161 (1954)
- 421) Schmökel W.: Azapropazon in der Traumatologie.
Schweiz. Rundschau f. Med. 60, 1114-1116 (1971)
- 422) Schneider W.: Die Wirkung von Penicillamin auf pathologische Makroglobuline.
Münch. Med. Wschr. 109, 531-535 (1967)
- 423) Schoen R.: Rundfrage: Was ist über Nebenwirkungen von Irgapyrin und Butazolidin bekannt? Welchen Einfluß haben diese Nebenwirkungen auf die Indikationsstellung.
Dtsch. Med. Wschr. 80, 393 (1955)
- 424) Schrader H. K. u. Bosshard H. J.: Über die Anwendung von Osadrin[®] nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen.
Schweiz. Monatsschr. f. Zahnk. 72, 40-45 (1962)
- 425) Schuster F.: Über einen klinischen Doppelblindversuch mit Arlef[®] bei Formen des degenerativen Rheumatismus sowie nichtentzündlichem Weichteilrheumatismus.
Therapiewoche 19, 1779-1784 (1969)
- 426) Schwartz R.: The effect of 6-mercaptopurine on primary and secondary immune responses.
J. Clin. Invest. 38, 1394-1405 (1959)
- 427) Schwartz R. et al.: Effect of 6-mercaptopurine on antibody production.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 99, 164-167 (1958)
- 428) Seah C. H.: Cyclophosphamide in the treatment of systemic lupus erythematoses.
Brit. Med. J. I, 333-335 (1966)
- 429) Seeger et al.: Analogs of pteroyl-glutamic acid III. 4-amino derivatives.
J. Amer. Chem. Soc. 71, 1753-1755 (1949)
- 430) Seidel K.: Wolfapyrin und Butalidon in der Behandlung rheumatischer Krankheiten.
Dtsch. Gesundheitsw. 10, 741-744 (1955)
- 431) de Séze St. u. Levernieux J.: La phénylbutazone injectable en rhumatologie.
Presse Med. 62, 203-205 (1954)
- 432) de Séze St. et al.: Evolution favorable d'un cas d'angéite nécrosante survenu au cours d'une polyarthrite rhumatoïde et traité par penicillamine et chlorambucil.
Rev. Rheum. 5, 259-262 (1965)
- 433) de Séze St.: Résultats de la thérapeutique à visée immuno-depressive chez 40 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde grave.
La Sem Hôp. 43, 3084-3091 (1967)
- 434) Shay H. et al.: Preliminary results in the treatment of experimental and clinical leukemia with triethylene thiophosphoramide (Thio Tapa)
Arch. Int. Med. 92, 628-645 (1953)

- 435) Shearn M.A.: Mercaptopurine in the treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome.
New Engl. J. Med. 273, 943-947 (1965)
- 436) Shen T.Y. et al: Non-steroid antiinflammatory agents.
J. Amer. ChemSoc. 85, 488-489 (1963)
- 437) Shimkon M.B. u. Moore G.: Adjuvant use of chemotherapy in the surgical treatment of cancer.
J. Amer. Med. Ass. 167, 1710-1714 (1958)
- 438) Shnider I. et al: Preliminary studies with cyclophosphamide.
Cancer Chemother. Rep. 8, 106-111 (1960)
- 439) Siegmeth W. et al: Vergleichende Untersuchung der Wirkung des Antimetabolitums Methotrexate bei Psoriasis, Arthropathia psoriatica und Rheumatoider Arthritis.
Verhdlg. Dtsch. Gsch. f. Rheum., "Ankylosierende Spondylitis", Steinkopff-Verlag Darmstadt, Bd. 1, 385-389 (1969)
- 440) Sinclair W.Y.: Some observations on the chemotherapeutic palliation of inoperable primary carcinoma of the ovary using triethylene thiophosphamide.
Brit. J. Clin. Pract. 18, 195-198 (1964)
- 441) Smith M.J.H.: Salicylates and metabolism.
J. Pharm. & Pharmacodyn. 11, 705-720 (1959)
- 442) Smith P.K.: The pharmacology of salicylates and related compounds.
Ann. New York Acad. Sc. 86, 38-63 (1960)
- 443) Smyth Ch.J.: Indomethacin in rheumatoid arthritis. A comparative objective evaluation with Adrenocorticosteroids.
Arth. & Rheum Vol. 8, 921-942 (1965)
- 444) Sperling J.L.: Untoward effects of phenylbutazone (Butazolidin) - A re-evaluation.
Arth. & Rheum Vol. 2, 203-211 (1959)
- 444 a) Sprafke U.: Epidermolysis acuta combustiformis. Eine kasuistische Mitteilung zum Lyell-Syndrom.
Z. f. Haut- u. Geschkrh. 42, 667 - 676 (1967)
- 445) Steel S.J. u. Moffatt J.L.: Stevens-Johnson syndrome and granulocytopenia after phenylbutazone.
Brit. Med. J. I, 795 (1954)
- 446) Steinbrocker O. et al: Phenylbutazone therapy of arthritis and other painful musculoskeletal disorders.
J. Amer. Med. Ass. 150, 1087-1091 (1952)
- 447) Stender H.S. u. Strauch D.: Vergleichende Untersuchungen über die Behinderung der Antikörperbildung durch Röntgenstrahlen und einen N-Lost-Phosphamidester.
Strahlentherapie 115, 175-186 (1961)
- 448) Stephens jr. Ch.A.L. et al: Benefits and toxicity of phenylbutazone (Butazolodin^R) in rheumatoid arthritis.
J. Amer. Med. Ass. 150, 1084-1086 (1952)
- 449) Sternlieb J. u. Janowitz H.D.: Absorption of copper in malabsorption syndrome.
J. Clin. Invest. 43, 1049-1055 (1964)

- 450) Sternlieb J. u. Scheinberg J.H.: Penicillamine therapy for hepatolenticular degeneration.
J. Amer. Med. Ass. 189, 748-754 (1964)
- 451) Sternlieb M.J.: Dé-pistage précoce et traitement de la maladie de Wilson.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 116, 859-862 (1965)
- 452) Stoia I. et al: Erfahrungen an 130 mit Phenylbutazon behandelten Rheumakranken.
Z. f. Rheumaforsch. 16, 140-150 (1957)
- 453) Südhof H.: Über die Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit Antimalariamitteln.
Z. f. Rheumaforsch. 20, 256-270 (1961)
- 454) Südhof H.: Über die medikamentöse Behandlung der chronischen Polyarthrits.
Therapiewoche 13, 109-113 (1963)
- 455) Sugiyama Takashi et al: Examination of medical effects of Azapropazon in chronic articular rheumatism.
Offic. J. Japan Rheum. Ass. Vol. 9, No. 3 (1969)
- 456) Sung Hung-Chao et al: Treatment of choriocarcinoma and chorioadenoma destruens with 6-mercaptopurine and surgery.
China Med. J. 82, 24-38 (1963)
- 457) Sullivan R.D. et al: Antimetabolite-Metabolite combination cancer chemotherapy - Effects of intra-arterial methotrexate - Intramuscularcitrovorum factor therapy in human cancer.
Cancer 12, 1248-1262 (1959)
- 458) Sullivan R.D. et al: Continuous infusion cancer chemotherapy with intra-arterial methotrexate plus intermittent intramuscular citrovorum factor.
Cancer Chemother. Rep. 10, 39-44 (1960)
- 459) Sussman L.N.: Azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura.
J. Amer. Med. Ass. 202, 259-263 (1967)
- 460) Taubner A. et al: Zur medikamentösen Behandlung rheumatischer Erkrankungen in: "Die Entzündung"; Grundlagen und pharmakol. Beeinflussung.
Verlag Urban & Schwarzenberg, München
S. 304-309 (1966)
- 461) Terrasse J. et al: Introduction à la thérapeutique par les antimetaboliques des cirrhoses hépatiques.
Presse Med. 75, 653-654 (1967)
- 462) Thorpe P. et al: Cynotoxic therapy in rheumatoid disease.
Med. J. Austr. 2, 796-798 (1971)
- 463) Thomas J. et al: Traitement dissolvant des calculs urinaires.
Sem. thérapeut. 43, 405-407 (1967)
- 464) Thomas J. et al: Traitement médical de la lithiase urique et de la lithiase cystinique.
Ann. Chir. & Anthrob. 21, 1613-1618 (1967)
- 465) Thumb N. u. Horak W.: Chlorambuziltherapie der progredient chronischen Polyarthrits
Wien. Z. f. Inn. Med. 49, 463-471 (1968)

- 466) Thumb N. et al: Erfahrungen mit der immunsuppressiven Therapie bei der rheumatischen Arthritis. Verhdlg. Dtsch. Gsch. Rheum., "Ankylosierende Spondylitis", Steinkopff-Verlag Darmstadt, Bd. 1, 377-383 (1969)
- 468) Toone jr. E. C. u. Irby W. R.: Evaluation of phenylbutazone (butazolidin) in the treatment of rheumatoid spondylitis: report of 50 cases. Ann. Int. Med. 41, 70-78 (1954)
- 469) Truhaut R. et al: Etude sur la traitement des cancer par le N-Nbis (β -Chloréthyl) diamide de l'ester N'O-propylène-phosphorique (Cyclophosphamide). Chimiotherapie 1, 137-161 (1960)
- 470) Tudhope G. R.: Fenamates in medicine. Abstract of comparison of flufenamic acid with aspirin and paracetamol in terms of gastro-intestinal blood cors. Ann. Phys. Med., Suppl. (Abstract) (1967)
- 471) Tuffanelli D. u. Dubois E. I.: Pigmentation from anti-malarial therapy. Arch. Derm. & Syph. 88, 419-426 (1963)
- 472) Turk J. L. u. Stone S. H.: "Cell-bonned antibodies". Ed. Amos & Koprowski, Philadelphia: Wistar Inst. Res. (1963)
- 473) Vahlensiek W.: Therapie und Prognose bei Hodentumoren. Medizinische Welt, 1761-1768 (1970)
- 474) Vandeput J.: Über die Beeinflussung des extraartikulären Rheumatismus mit Arlef®. Therapiewoche 19, 1792-1794 (1969)
- 475) Vankos J. u. Pastinszky St.: Ein Fall von durch Phenylbutazon hervorgerufenem Stevens-Johnson Syndrom mit tödlichem Ausgange. Z. f. Haut- u. Gschkrh. 23, 54-57 (1957)
- 476) Vankos J. u. Barza L.: Über die sogenannte "toxic epidermal necrolysis" (Lyell). Z. f. Haut- u. Gschkrh. 33, 180-190 (1962)
- 477) Veenema R. J.: The role of Thiotepa instillations in bladder cancer. J. Amer. Med. Ass. 206, 2725-2728 (1968)
- 478) Veltman G.: Arzneimittelbedingte Dermatosen. Medizinische Welt, 2894-2896, 2899-2908 (1967)
- 479) Vissian L. et al: Urticaire pigmentaire apparue au cours d'un traitement par l'indométacine. Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 75, 591-593 (1968)
- 480) Vorlaender K. O.: in "Die Entzündung"; Grundlagen und pharmakol. Beeinflussung. Verlag Urban & Schwarzenberg, München, S. 301-303 (1966)
- 481) Vorlaender K. O.: Die Therapie des akuten und chronischen Gelenkrheumatismus. Ärztliche Praxis 18, 961-990 (1966)
- 482) Vorlaender K. O.: Die immunsuppressive Therapie der primär chronischen Polyarthrititis rheumatica. Therapiewoche 18, 314-317 (1968)

- 483) Wacker A. et al: Zum Wirkungsmechanismus der Antibiotica als Wuchsstoffe bei Tieren. I. Mitteilung: Versuche mit Penicillin. *Arzneim.-Forsch.* 5, 702-703 (1955)
- 484) Wagenhäuser F. J.: Die Langzeitbehandlung der progredient chronischen Polyarthrititis. *Praxis* 57, 323-331 (1968)
- 485) Wagner H. et al: Untersuchungen zur Wirkung von Indometacin bei Entzündung. *Arzneim.-Forsch.* 21, 1819-1823 (1971)
- 486) Wagner-Jauregg Th. u. Jahn U.: Das Rattenpfoten-Aerosil-ödem und seine Beziehungen zu anderen Entzündungstesten (Vergleich von Phenylbutazon mit 2-Aminochinoxalin). *Helvet. Physiolog. Pharm. Acta* 21, 65-76 (1963)
- 487) Wallnöfer H.: Die Immunsuppressiv-Behandlung der chronischen Hepatitis. *Z. f. Therapie* 6, 80-95 (1968)
- 488) Walshe J. M.: Disturbances of aminoacid metabolism following liver injury; study by means of paper chromatography. *Quarterly J. Med.* 22, 483-505 (1953)
- 489) Walshe J. M.: Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's Disease. *Amer. J. Med.* 21, 487-495 (1956)
- 490) Walshe J. M.: Wilson's Disease; new oral therapy; preliminary communication. *Lancet* I, 25-26 (1956)
- 491) Walshe J. M.: Treatment of Wilson's Disease with D-Penicillamine. *Lancet* I, 188-192 (1960)
- 492) Walshe J. M.: Penicillamine: the pharmacology of a chelating agent. *Ann. Int. Med.* 53, 1090-1096 (1960)
- 493) Walshe J. M.: Toxic reactions to penicillamine in patients with Wilson's Disease. *Postgrad. Med. J., Suppl.*, 6-8 (1968)
- 494) Walther H.: Arzneimittalexantheme durch neuere Medikamente unter besonderer Berücksichtigung vasculärer Reaktionen. *Arch. f. klin. u. exp. Derm.* 219, 326-331 (1964)
- 495) Watson G. W. u. Turner R. L.: Breast cancer. Five year results with chemotherapy. *Chemotherapia* 11, 261-269 (1966)
- 496) Welsh A. L. u. Ede M.: The fixed eruption. *Arch. Derm.* 84, 1004-1012 (1961)
- 496 a) Weinstein G. D. et al: Evaluation of possible chronic hepatotoxicity from Methotrexate for psoriasis. *Arch. Derm. and Syph.* 102, 613-618 (1970)
- 496 b) Weinstein G. D. u. Frost P.: Methotrexate for psoriasis: a new therapeutic schedule. *Arch. Derm. and Syph.* 103, 33-38 (1971)

- 496 c) Weinstein G. D. u. Frost P.: Methotrexate mechanism of action on DNA synthesis in psoriasis. Arch. Derm. and Syph. 104, 236-237 (1971)
- 497) Weirich E. G.: Toxikosen und Toxikodermien durch Antipyrin-Derivate. Über Chemie, Toxikologie und Hautnebenwirkungen der Pyrazoloide. Hautarzt 8, 145-154 (1957)
- 498) Weirich E. G.: Das Pyrazolexanthem. Dtsch. Med. Wschr. 82, 1011-1017 (1957)
- 499) Weissmann G.: Labilization and stabilization of lysosomes. Fed. Proceed. 23, 1038-1044 (1964)
- 500) Werkheiser W. C.: The biochemical, cellular and pharmacological action and effects of the folic acid antagonists. Cancer Research 23, 1277-1285 (1963)
- 501) Werner T. u. Weinmann H.: Die hepatozerebrale Degeneration (Wilson'sche Krankheit). 1. Pathogenese, Klinik, Elektroenzephalogramm; 2. Therapie. Mediz. Klinik 60, 1811-1816 + 1856-1859 (1965)
- 502) White R. H. R.: Immunsuppressive therapy in steroid-resistant proliferative glomerulonephritis accompanied by nephrotic syndrom. Brit. Med. J. II, 853-860 (1966)
- 503) Wilhelmi G.: Über die pharmakologischen Eigenschaften von Irgapyrin, einem neuen Präparat aus der Pyratolreihe. Schweiz. Med. Wschr. 79, 577-582 (1949)
- 504) Wilhelmi G.: Über die antiphlogistische Wirkung von Pyrazolen, speziell von Irgapyrin bei peroraler und parenteraler Verabreichung. Schweiz. Med. Wschr. 80, 936-942 (1950)
- 505) Wilhelmi G. u. Domenjoz R.: Die Beeinflussung des Hühner-eiweiß-Oedems an der Rattenpfote durch Pyrazole sowie Cortison und ACTH; plethysmographische Registrierung des Schwellungsgrades. Arzneim.-Forsch. 1, 151-154 (1951)
- 506) Wilhelmi G. u. Domenjoz R.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Pyrazolen und Antihistaminen bei verschiedenen Arten der experimentellen Entzündung. Arch. int. Pharmacodyn. 85, 129 (1951)
- 507) Wilhelmi G.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Irgapyrin sowie Cortison und ACTH bei experimentellen Arthriden. Praxis 40, 798-804 (1951)
- 508) Wilhelmi G. u. Pulver R.: Konzentration einiger Antipyretica im Entzündungsexsudat sowie im Blut und ihre antiphlogistische Wirkung. Arzneim.-Forsch. 9, 241-244 (1959)
- 509) Wilhelmi G.: Pharmakologische Eigenschaften der Metabolite von 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4n-butylpyrazolidine. Arzneim.-Forsch. 10, 129-133 (1960)
- 509a) Wille Th. u. Krolop R.: Actol® (Nifluminsäure) in der Rheumatherapie. Therapiewoche 21, 1496-1503 (1971)

- 510) Williams M. A.: Vitamin B₆ and amino acids -- recent research in animals.
Vitamins and Hormones 22, 561-579 (1964)
- 511) Wilmanns W. u. Martin H.: Wirkung und Verteilung von Methotrexat im menschlichen Organismus bei der Leukämiebehandlung.
Klin. Wschr. 46, 281-296 (1968)
- 512) Winder C. V. et al: Anti-inflammatory, antipyretic and antinociceptive properties of N-(2,3-Xylyl) anthranilic acid (mefenamic acid).
J. Pharm. Exp. Ther. 138, 405-413 (1962)
- 513) Winder C. V. et al: Anti-inflammatory and antipyretic properties of N-(α,α,α -Trifluoro-m-tolyl) anthranilic acid (CI-440 : flufenamic acid).
Arth. & Rheum. 6, 36-47 (1963)
- 514) Winter C. A. et al: Anti-inflammatory and antipyretic activities of indomethacin, (1-(p-Chloro-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-indole-3-acetic acid).
J. Pharm. Exp. Ther. 141, 369-376 (1963)
- 515) Winter C. A.: Anti-inflammatory testing methods: comparative evaluation of indomethacin and other agents.
Excerpta Medica, Int. Congr. Ser., Amsterdam, Ser. 82, 190-202 (1966)
- 516) Winter C.A.: Der Wirkungsmechanismus nichtsteroider entzündungshemmender Präparate.
Arzneim.-Forsch. 21, 1805-1811 (1971)
- 517) Witte S. u. Kandler T.: Therapieergebnisse mit Chlorambucil (N,N,-bis-(2chloräthyl)-p-aminophenylbuttersäure) bei lymphatischen Systemerkrankungen, Retikulosen und verwandten Krankheiten.
Med. Welt, 1248-1254 (1961)
- 518) Witte S.: Über den heutigen Stand der Chemotherapie maligner Tumoren.
Fortschritte Med. 86, 58-62 (1968)
- 519) Wittels W.: Behandlung von Thrombophlebitis superficialis mit Arlef® in einem klinischen Doppelblindversuch.
Therapiewoche 19, 1800-1805 (1969)
- 520) Witten V. H.: Mycosis fungoides.
Arch. Derm. 83, 1052-1053 (1961)
- 521) Woeber Kh. u. Ransone D.: Doppelblindversuch mit Flufenaminsäure und Phenylbutazon bei Thrombophlebitiden.
Therapiewoche 19, 1805-1811 (1969)
- 522) Zarafonetic Ch. J. D. et al: Triäthylenethiophosphoramide in the treatment of chronic leukemia.
Cancer 8, 512-522 (1955)
- 523) Zehetbauer G.: Der Einfluß von Triäthylen-Thiophosphoramid auf die Vaskularisation des Hornhauttransplantates.
Wien. Med. Wschr. 118, 135-137 (1968)
- 524) Ziegler E.: Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit oralen Retardpräparaten.
Ärztliche Praxis 85, 4585-4586 (1970)

- 524 a) Zimmermann B. K. u. Balda B.-R.: Untersuchungen über die Löslichkeit von Hautkollagen bei Sklerodermie und den Effekt von D-Penicillamin. Arch. Derm. Forsch. 243, 357-363 (1972)
- 525) Zingg E. u. Rutishauser G.: Unsere bisherigen Erfahrungen mit Thio-TEPA in der Therapie und Prophylaxe der Blasenpapillome. Helv. Chir. Acta 34, 353-358 (1967)
- 526) Zinn W.: Butazolodine bei Arthrosen. Schweiz. Med. Wschr. 84, 125-129 (1954)
- 527) Zuckner J. et al: Phenylbutazone therapy in patients with rheumatic disease and coincidental essential hypertension. Amer. J. Med. Sc. 236, 460-465 (1958)
- 528) Zuckner J. et al: D-Penicillamine in rheumatoid arthritis. Arth. & Rheum. 13, 131-138 (1970)
- 529) Zuelzer W. W.: Implications of long-term survival in acute stem cell leukaemia of childhood with composite cyclic therapy. Blood 24, 477-494 (1964)
- 530) Zürcher K. u. Krebs A.: Nebenwirkungen interner Arzneimittel auf die Haut unter besonderer Berücksichtigung neuerer Medikamente. I. Teil einer Synopsis. Dermatologica 141, 119-129 (1970)
- 531) Zumkley H.: Medikamentös bedingte Veränderungen der Mundhöhle. Therapiewoche 21, 3186-3191 (1971)
- 532) Zvaifler N. J.: Antimalarial treatment of rheumatoid arthritis. Med. Clin. North America 52, 759-764 (1968)

Herrn Professor Dr. O. Braun-Falco danke ich für die
Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie für die
hilfreiche Unterstützung bei deren Ausführung.
Herrn Professor Dr. H. Mathies danke ich für die
Überlassung des Krankengutes.

Lebenslauf

Am 25. Oktober 1945 wurde ich, Erika Fischer-Heiser, als erstes Kind des praktischen Arztes und Zahnarztes Dr. med. Wolfgang Heiser und seiner Ehefrau Agnes, geb. Schlüter in Linz/Donau, Oberösterreich, geboren. Aufgewachsen bin ich in Maria Schmolln, Oberösterreich, wo ich auch die Volksschule besuchte. 1956 kam ich in das Mädchenrealgymnasium der Kreuzschwestern in Gmunden-Ort/Traunsee, Oberösterreich und legte dort 1964 die Reifeprüfung ab.

Danach begann ich im November 1964 mein Zahnmedizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Dort legte ich auch die Zahnärztliche Vorprüfung ab. Nach einer Unterbrechung meines klinischen Studiums wegen einer komplizierten Schwangerschaft im Jahre 1969 bestand ich im Dezember 1971 das zahnmedizinische Staatsexamen.

Nach Erwerb der deutschen Staatsangehörigkeit wurde mir am 7. Juni 1973 die Approbation zur Zahnärztin erteilt.

Nach 13 monatiger, vorwiegend kieferchirurgischer Assistententätigkeit bei Dr. Dr. Rudolf Schalm in Augsburg bin ich in zahnärztlichen Praxen in München und Umgebung als Vertreterin und Assistentin tätig.

Seit Februar 1969 bin ich mit Dipl.Ing.,Dipl.Wirtsch.-Ing.

Erich Fischer verheiratet. Wir haben einen Sohn von jetzt fast 5 Jahren.

